

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ**
АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ
ВУШНИХ КРАПЕЛЬ ОТИКАЇН»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(4.10д)-03
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Наталія СИДОРЕНКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, д.фарм.н., професор

Людмила СИДОРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент

Ірина СИЧ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена розробці і теоретичному обґрунтуванню методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу вушних крапель «Отикаїн» – феназону і лідокаїну гідрохлориду.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який включає 50 джерел, і додатків. Основний зміст роботи викладений на 47 сторінках машинописного тексту, що містить 3 таблиці, 4 рисунки, 21 схему.

Ключові слова: вушні краплі, феназон, лідокаїну гідрохлорид, ідентифікація, кількісний аналіз, абсорбційна спектрофотометрія.

ANNOTATION

The work is devoted to the development and theoretical substantiation of methods of quality control of the active pharmaceutical ingredients included in Oticaïn ear drops – phenazone and lidocaine hydrochloride.

The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references, which includes 50 sources, and appendices. The main content of the work is presented on 47 pages of typewritten text, it includes 3 tables, 4 figures, 21 schemes.

Key words: ear drops, phenazone, lidocaine hydrochloride, identification, quantification, absorption spectrophotometry.

ЗМІСТ	Стор.
Вступ	4
Розділ I. Протизапальні засоби в лікуванні отиту. Фармакологічні властивості вушних крапель «Отикаїн» (Огляд літератури)	6
1.1. Отити – характеристика, класифікація, симптоми, принципи лікування	6
1.2. Номенклатура і характеристика лікарських засобів	8
1.3. Фармакологічні властивості вушних крапель «Отикаїн»	13
Висновки до розділу I	14
Розділ II. Характеристика діючих речовин вушних крапель «Отикаїн» – феназону і лідокаїну гідрохлориду	15
2.1. Фармакологічні властивості, механізм дії, метаболізм, методи одержання та аналізу феназону	15
2.1.1. Механізм дії, метаболізм та синтез феназону	15
2.1.2. Методи аналізу феназону	18
2.2. Фармакологічні властивості, механізм дії, метаболізм, методи одержання та аналізу лідокаїну гідрохлориду	24
2.2.1. Механізм дії, метаболізм та синтез лідокаїну гідрохлориду	25
2.2.2. Методи аналізу лідокаїну гідрохлориду	29
Висновки до розділу II	38
Розділ III. Розробка методик аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель «Отикаїн»	39
3.1. Розробка методик ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель	40
3.2. Розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель	42
Висновки до розділу III	46
Висновки	47
Список використаних джерел	48
Додатки	53

ВСТУП

Актуальність теми. Отит – одне з найбільш поширених отоларингологічних захворювань, що супроводжується запаленням тканин вуха і болем. Це захворювання може проявитися у будь-якому віці, проте згідно зі статистикою, найчастіше, ця патологія виявляється у дітей і особливо часто, більше ніж 80%, отитом середнього вуха хворіють малюки від трьох місяців до 3 років. Лікування отиту, як правило, консервативне, схема призначення лікарських засобів і тривалість їх прийому залежить від форми і важкості захворювання. Основною формою лікарських засобів для боротьби із захворюваннями вуха є вушні краплі від отиту, що діють безпосередньо у місці запалення. У простих випадках досить ефективним є застосування комбінації феназону з лідокаїном, що зумовлює синергічний протизапальний і знеболювальний ефекти.

Одним із критеріїв ефективності лікарських засобів є їх якість. Тому необхідно розробляти нові методики контролю якості і вдосконалювати вже існуючі. У Державній фармакопеї України (третє видання) містяться монографії з контролю якості деяких готових лікарських засобів. Однак, на сьогоднішній день фармакопея не містить монографії на багато лікарських форм, що представлені на фармацевтичному ринку.

Мета дослідження. На підставі вивчення літературних джерел розробити та теоретично обґрунтувати методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу вушних крапель протизапальної дії.

Завдання дослідження. Для досягнення визначеної мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Провести аналіз літературних та інтернет джерел і узагальнити дані наукової літератури щодо механізму дії, фармакокінетики, основних шляхів

метаболізму, фізико-хімічних властивостей, методів контролю якості феназону і лідокаїну гідрохлориду.

2. Розробити і теоретично обґрунтувати методики ідентифікації діючих речовин, що входять до складу вушних крапель «Отикаїн» – феназону і лідокаїну гідрохлориду.

3. Розробити та теоретично обґрунтувати методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у спільній присутності, що входять до складу вушних крапель.

Об’єкт дослідження. У якості об’єкту дослідження були обрані вушні краплі «Отикаїн», виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна.

Предмет дослідження. Запропонувати та теоретично обґрунтувати методики контролю якості діючих речовин – феназону і лідокаїну гідрохлориду, що входять до складу вушних крапель.

Методи дослідження. Хімічні реакції ідентифікації, титриметричні методи кількісного аналізу, спектроскопія в ультрафіолетовій та видимій області.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані методики аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів у вушних краплях можуть бути використані для аналізу багатокomпонентних лікарських форм, що містять феназон і лідокаїну гідрохлорид у спільній присутності.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи були представлені у вигляді тез на XXIX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-21 квітня 2023 р.).

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури, який включає 50 джерел, з них 25 кирилицею і 25 латиницею, та додатків. Основний зміст роботи викладений на 47 сторінках машинописного тексту, що містить 21 схему, 4 рисунки і 3 таблиці.

РОЗДІЛ I
ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ В ЛІКУВАННІ ОТИТУ.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ВУШНИХ КРАПЕЛЬ «ОТИКАЙН»
(Огляд літератури)

1.1. Отити – характеристика, класифікація, симптоми, принципи лікування

Отит – це одне з найбільш поширених отоларингологічних захворювань, що супроводжується запаленням тканин вуха і болем [1-4]. Це захворювання може проявитися у будь-якому віці, проте згідно зі статистикою [5, 6], найчастіше, ця патологія виявляється у дітей і особливо часто, більше ніж 80%, отитом середнього вуха хворіють малюки від трьох місяців до 3 років, у яких, в силу вікових анатомічних особливостей є специфіка будови слизових оболонок і ще не сформована імунна система. Дорослі схильні до захворювання в три рази менше. До факторів, що збільшують ймовірність захворювання у дорослих, варто віднести: часті гострі респіраторні захворювання, наявність хронічного гаймориту й ангіни, знижений імунітет, перенесений в дитинстві отит, а також травми носа і слухового проходу, новоутворення та викривлення носової перегородки.

Залежно від місця локалізації запалення отоларингологи класифікують отит як: зовнішній (запалення слухового проходу і вушної раковини), середній (запалення слизової оболонки), лабіринтит (або запалення внутрішнього вуха). Отит може бути гострим (проявляється симптомами до 3 тижнів) та хронічним (тривалість понад 3 місяці), запалення може бути одно- або двостороннім. Також, за характером запального процесу захворювання поділяють на катаральні, ексудативні та гнійні.

Отит зовнішньої частини слухового проходу в переважній більшості випадків викликаний пошкодженням шкіри вушної раковини, зазвичай при

занадто ретельному чищенні вушними паличками або іншими предметами. Ще однією причиною може бути переохолодження і зниження імунітету. Також, частіше, ніж у інших, зовнішній отит зустрічається у відвідувачів басейну (хлоруючі агенти і вода подразнюють шкіру і роблять її чутливою до впливу бактерій). При зовнішньому отиті спостерігається почервоніння і набряк шкіри слухового проходу, біль і закладеність вуха, набрякла і нерідко потовщена шкіра слухового проходу, можливі виділення з вуха, свербіж і температура.

Найпоширенішим є отит середнього вуха. Середній отит також може бути спровокований переохолодженням і зниженням імунітету, травмою. Бувають випадки виникнення отиту на тлі загострення алергії. Нерідко при порушенні природної вентиляції слухової труби, викликаній фізіологічними і механічними змінами, розвивається середній отит незапальної природи. В основному ж, середній отит є ускладненням гострих респіраторних захворювань, в тому числі і вірусних. Прикладами таких захворювань можуть бути синусити і риніти, грип, аденоїди та ін. Симптоматика гострого отиту середнього вуха дуже характерна. Захворювання розпочинається з виникнення болю у вухах (ниючого, стріляючого або пульсуючого), що віддає у шию, скроні, потилицю або щелепу, посилюється у нічний час, спостерігається шум і закладеність вух, збільшуються привушні лімфовузли, підвищується температура тіла, погіршується слух. При хронічному перебігу запалення усі симптоми отиту виражені слабше.

Отит внутрішнього вуха виникає або як важке ускладнення середнього отиту, або внаслідок серйозних травм кісток черепа і впливу інфекцій важкого характеру (прикладом таких інфекцій може бути сепсис, як наслідок хірургічного втручання). Одним з найбільш небезпечних симптомів внутрішнього отиту є зниження слуху, іноді його втрата, а також запаморочення, нудота і блювота, порушення рівноваги і сильний шум у вухах.

Лікування отиту, як правило, консервативне і проводиться під суворим наглядом отоларинголога. Схема призначення лікарських засобів і тривалість

їх прийому залежить від форми і важкості захворювання [6-17]. У простих випадках для усунення запалення досить застосування протизапальних або антибактеріальних крапель. При гнійних процесах хворому призначаються антибіотики, вибір яких залежить від результатів мікробіологічного аналізу. При необхідності лікування доповнюється місцевою обробкою вогнищ інфекції в зовнішньому вусі знеболювальними та загальнозміцнювальними засобами.

1.2. Номенклатура і характеристика лікарських засобів

Основною формою лікарських засобів для боротьби із захворюваннями вуха є вушні краплі від отиту, що діють безпосередньо у місці запалення.

Залежно від активного компонента, усі краплі для вух можна розділити на кілька груп: протизапальні, антибактеріальні, комбіновані краплі з антимікробною активністю, антисептичні засоби з антимікробною активністю.

Для пригнічення запального процесу при отиті використовують протизапальні засоби, до складу яких входять нестероїдні протизапальні засоби, – Дроплекс, Отипакс, Отикаїн, Отинум, Отикс, Ототон, Флотто (табл. 1.1) [18-20].

Таблиця 1.1

Лікарський засіб, виробник	Активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и)	Показання
1	2	3
Отинум ICN Polfa Rzeszow S.A., Польща	1 г крапель містить холіну саліцилату 0,2 г	Гострий середній отит, тимпаніт та зовнішній отит. Можна також застосовувати перед промиванням зовнішнього слухового проходу у разі затвердіння вушної сірки
Отипакс БІОКОДЕКС, Франція	16 г розчину містять феназону 0,64 г, лідокану гідрохло- риду 0,16 г	

Продовження табл. 1.1

1	2	3
Дроплекс ТОВ “Дослідний завод “ГНЦЛС”, Україна	1 мл розчину містить феназону 45,5 мг, лідокаїну гідрохлориду 11,4 мг	Місцеве симптоматичне лікування певних больових станів середнього вуха з інтактною барабанною перетинкою у дітей віком від 1 місяця та дорослих при: середньому отиті у гострому періоді; фліктенульозному вірусному отиті (післягрипозному); баротравматичному отиті
Отикаїн-Здоров’я ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна	1 г крапель містить феназону 40 мг, лідокаїну гідрохлориду 10 мг	
Ототон АТ «Фармак», Україна	1 г крапель містить феназону 0,04 г, лідокаїну гідрохлориду 0,01 г	
Флотто К. О. Ромфарм Компані С. Р. Л., Румунія	1 мл розчину містить феназону 45,5 мг, лідокаїну гідрохлориду 11,4 мг	
Отикс ТОВ «Арпімед», Республіка Вірменія	1 г розчину містить феназону 40 мг, лідокаїну гідрохлориду 10 мг	
Отикс Плюс ТОВ «Арпімед», Республіка Вірменія	1 г розчину містить феназону 70 мг, лідокаїну гідрохлориду 25 мг, нітрофуразону 2 мг	Препарат місцевого застосування для симптоматичного лікування болю і запалення при неперфоративному гострому середньому отиті

Якщо збудником запалення вуха є бактеріальна інфекція, то для лікування такої форми отиту потрібно використовувати антибіотики, які вбивають шкідливі бактерії та зупиняють процес їх розмноження. Найбільш відомі препарати з антимікробною дією Отофа (діюча речовина рифампіцин), Ципрофарм (основний компонент ципрофлоксацин), Уніфлокс (основна діюча речовина

офлоксацин), Нормакс (діюча речовина норфлоксацин) та комбіновані краплі Неладекс, Полідекса, Кандибіотик, Комбініл-Дуо, Анауран (табл. 1.2) [17-20].

Таблиця 1.2

Лікарський засіб, виробник	Активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и)	Показання
1	2	3
Отофа Фармастер, Франція	1 мл розчину містить рифаміцину натрію у перерахуванні на рифаміцин 26 мг/мл	Місцеве лікування певних видів гнійної отореї при таких станах: застосування тимпаностомічної трубки; гнійне ураження бара- банної порожнини; загострення хронічного середнього отиту з перфорацією барабанної перетинки
Уніфлокс «UNIMED PHARMA Ltd», Словацька Республіка	1 мл розчину містить офлоксацину 3 мг	Інфекційні запалення зовнішнього слухового проходу або внутріш- нього вуха, спричинені стійкими до офлоксацину штамми бактерій
Нормакс Алкон Парен- тералс (I) Лімітед, Індія	1 мл розчину містить норфлоксацину 3 мг	Інфекції зовнішнього та серед- нього вуха (зовнішній отит, хронічні гнійні середні отити)
Ципрофарм АТ «Фармак», Україна	1 мл розчину містить ципрофлоксацину гідрохлориду 3 мг	Гострий отит зовнішнього вуха, а також гострий отит середнього вуха з дренажем через тимпано- стомічну трубку, спричинені шта- мами бактерій, чутливими до ципрофлоксацину
Ципрофарм® Декс АТ «Фармак», Україна	1 мл розчину містить ципрофлоксацину гідрохлориду 3,5 мг; дексаметазону 1,0 мг	

Продовження табл. 1.2

1	2	3
Неладекс E.I.P.I.Co., Єгипет	1 мл розчину містить дексаметазону 1 мг; неоміцину сульфату 5 мг, поліміксину В сульфату 6000 МО	Гострі і хронічні зовнішні отити, гострий середній отит без перфорації барабанної перетинки
Кандибіотик Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Індія	1 мл розчину містить хлорамфеніколу 50 мг, клотримазолу 10 мг, беклометазону дипропіонату 0,25 мг, лідокаїну гідрохлориду 20 мг	Алергічні та запальні захворювання зовнішнього і середнього вуха; оторея; інфекційні захворювання зовнішнього та середнього вуха, спричинені чутливими мікроорганізмами. Хірургічні втручання на соскоподібному відростку
Полідекса Фармастер, Франція	1 мл розчину містить неоміцину сульфату 10 мг, поліміксину В сульфату 10000 МО, дексаметазону натрію метасульфобензоату 1 мг	Місцеве лікування зовнішніх отитів бактеріального походження без ушкодження барабанної перетинки, зокрема інфекційної екземи зовнішнього слухового проходу
Комбініл дуо SENTISS PHARMA PVT. LTD, Індія	1 мл розчину містить ципрофлоксацину гідрохлориду 3,0 мг, дексаметазону 1,0 мг	Гострий отит зовнішнього вуха, а також гострий отит середнього вуха з дренажем через тимпаностомічну трубку, спричинені штамми бактерій, чутливими до ципрофлоксацину
Анауран Zambon S.P.A., Італія	1 мл розчину містить поліміксину В сульфату 10000 МЕ, неоміцину сульфату 5 мг, лідокаїну гідрохлориду 40 мг	Гострий або хронічний отит

Антисептичні засоби з антимікробною активністю мають протимікробну дію, вони вбивають бактерії та дезінфікують вушні проходи – Аурідексан, Мірамідез, Фурацилін, Борна кислота (табл. 1.3) [17-20].

Таблиця 1.3

Лікарський засіб, виробник	Активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и)	Показання
1	2	3
Аурідексан ТОВ “Дослідний завод “ГНЦЛС”, Україна	1 мл розчину містить декаметоксину у перерахуванні на 100% речовину 0,5 мг	Лікування бактеріальних і грибкових гострих та хронічних зовнішніх і середніх неперфоративних отитів
Мірамідез ТОВ «Тернофарм», Україна	1 мл розчину містить бензилдиметил[3-(міріс- тоїламіно)пропіл]амонію хлориду моногідрату 1 мг	Бактеріальні та грибкові, гострі та хронічні, зовнішні або середні неперфоровані отити
Фурацилін краплі вушні, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна	1 мл розчину містить 0,66 мг фурациліну	Хронічні гнійні отити, фурункули зовнішнього слухового проходу
Борна кислота спиртовий розчин ПАО «Фармак», Україна	1 мл розчину містить 0,03 г кислоти борної	Гострий та хронічний середній отит
СІЛЬВЕРІС Вухо ІСТОК-ПЛЮС ТОВ, Україна	Колоїдний розчин срібла 45-55ppm, колоїдний розчин міді 45-55ppm	Для полегшення перебігу хвороб вуха, як допоміжний засіб у разі запалення зовні- шнього слухового проходу, що викликане бактеріальними та грибковими інфекціями

Крім того, для лікування важких форм запалення вуха використовують антибіотики широкого спектра дії в таблетованій формі – Амоксил, Ципрофлоксацин, Азитро САНДОЗ, Аугментин, Сумамед.

1.3. Фармакологічні властивості вушних крапель «ОТИКАЇН»

Запальний процес у вусі майже завжди супроводжується больовим синдромом. Дуже часто застосовують місцеве медикаментозне лікування, у вигляді вушних крапель, які проявляють комбіновану протизапальну та анальгезуючу дію.

Отикаїн-Здоров'я (Oticaine-Zdorovye) [18, 20]

Виробник: Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна.

Номер реєстраційного посвідчення: UA/13172/01/01.



Склад діючих речовини: феназон, лідокаїну гідрохлорид;

1 г препарату містить феназону 40 мг, лідокаїну гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: етанол 96 %, гліцерин, вода очищена.

Лікарська форма: краплі вушні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до жовтуватого кольору зі спиртовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в отології. Код АТХ S02D A30.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат є комбінацією двох активних інгредієнтів: феназону та лідокаїну.

Феназон: похідне піразолону з анальгетичними та протизапальними властивостями.

Лідокаїн: місцевий анестетик амідної групи. Комбінація феназону з лідокаїном зумовлює синергічний знеболювальний та протизапальний ефекти.

Фармакокінетика.

Резорбцію будь-якого компонента препарату через шкіру не вивчали. Резорбція майже відсутня.

Системне всмоктування активних компонентів не передбачається (при відсутності пошкоджень барабанної перетинки).

Дія препарату (зменшення болісності барабанної перетинки та редукція запалення) розпочинається з 5-ї хвилини після закапування. Больовий синдром майже повністю зникає через 15-30 хвилин.

Показання до застосування. Місцеве симптоматичне лікування певних больових станів середнього вуха з інтактною барабанною перетинкою у дітей віком від 1 місяця та дорослих при середньому отиті у гострому періоді, фліктенульозному вірусному отиті (післягрипозному) та баротравматичному отиті.

Висновки до розділу I.

Аналіз літературних та інтернет джерел показав, що основною формою лікарських засобів для боротьби із запальними захворюваннями вуха не інфекційного походження є вушні краплі. При вивченні асортименту протизапальних засобів від отиту на фармацевтичному ринку встановлено, що широко представлена група, яка містить нестероїдні протизапальні засоби з анальгезуючим компонентом.

РОЗДІЛ II

ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ВУШНИХ КРАПЕЛЬ «ОТИКАЇН» – ФЕНАЗОНУ І ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ

2.1. Фармакологічні властивості, механізм дії, метаболізм, методи одержання та аналізу феназону

Феназон належить до нестероїдних протизапальних засобів похідних піразолону, проявляє анальгетичну, жарознижувальну та протизапальну дію, зменшує проникність капілярів, чинить місцеву кровоспинну дію [20, 21]. За характером анальгетичної та жарознижувальної активності близький до похідних саліцилової кислоти. При місцевому застосуванні має протизапальну дію, застосовується системно при невралгіях, застудних захворюваннях, ревматизмі, зупиняє носові і паренхіматозні кровотечі, у комбінації з лідокаїном при симптоматичній терапії отитів. Феназон часто використовується для перевірки впливу інших лікарських засобів або захворювань на ферменти, що метаболізують ліки в печінці [23].

2.1.1. Механізм дії, метаболізм та синтез феназону

Механізм дії.

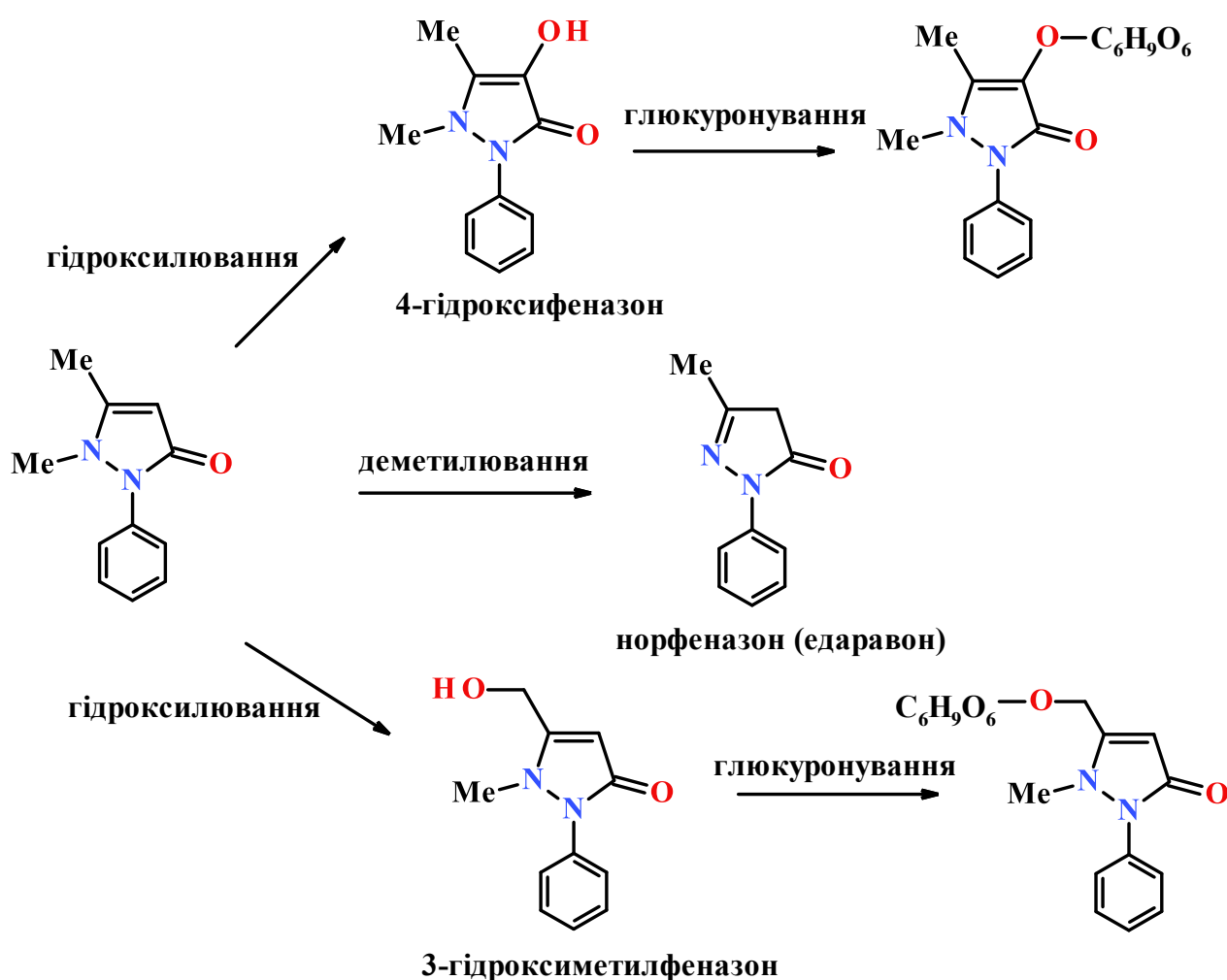
Вважається, що феназон діє головним чином на ЦНС, підвищуючи больовий поріг. Фармакологічні ефекти обумовлені здатністю феназону інгібувати активність обох ізоформ циклооксигенази, ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3 та внаслідок цього порушувати перетворення арахідонової кислоти та інгібувати синтез простагландинів [22].

Метаболізм.

Феназон швидко і повністю всмоктується після перорального прийому, розподіляється в рідинах організму, причому концентрація в слині та грудному

молоці приблизно така ж, як і в плазмі [22-25]. Основними напрямками метаболізму феназону є гідроксилювання (3-гідроксиметилфеназон, 4-гідроксифеназон) і деметилювання (норфеназон (едаварон)) з наступною кон'югацією з глюкуроноювою кислотою (схема 2.1). Швидкість біотрансформації генетично обумовлена. Феназон та його метаболіти виводяться із сечею головним чином у вигляді глюкуронідів, хоча також є данні про сульфатну кон'югацію. Близько 30-40 % дози виводиться із сечею протягом 48 годин у вигляді кон'югованого 4-гідроксифеназону, 10-40 % у вигляді 3-гідроксиметильного похідного, приблизно до 20 % у вигляді норфеназону (едаварону), 3-6 % у вигляді 4,4'-дигідроксифеназону, від 8 до 12 % у вигляді 4,5-діоксипіразоліну та менше 5 % у незмінену вигляді. Загалом приблизно 95 % дози виводиться із сечею протягом 4 днів.

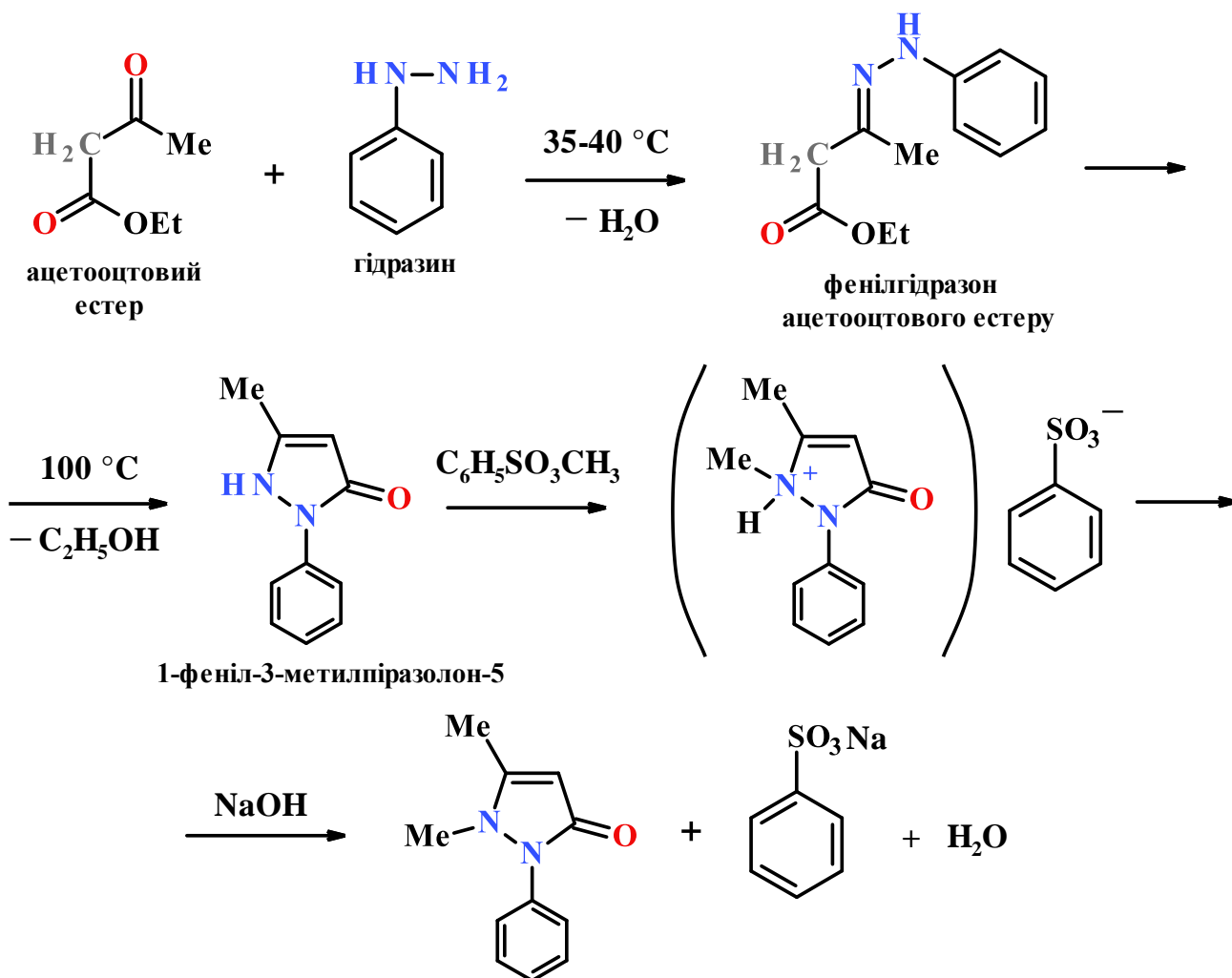
Схема 2.1



Синтез.

Уперше феназон синтезовано Кнорром у 1883 році. Отримують його при конденсації ацетооцтового естеру з фенілгідразином з подальшим метилуванням продукту конденсації метиловим естером бензолсульфоїкислоти (схема 2.2) [26].

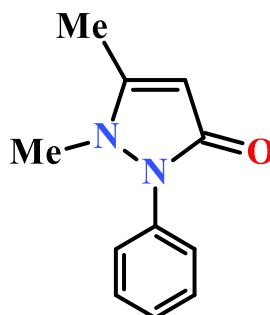
Схема 2.2



Феназон почали застосовувати в медицині як анальгетик у 1884 році. На теперішній час його застосовують рідко як засіб з помірною анальгетичною, жарознижувальною та протизапальною діями.

2.1.2. Методи аналізу феназону

Феназон (Phenazonum)

 $C_{11}H_{12}N_2O$

188.23

1,2-Дигідро-1,5-диметил-2-феніл-3*H*-піразол-3-он,

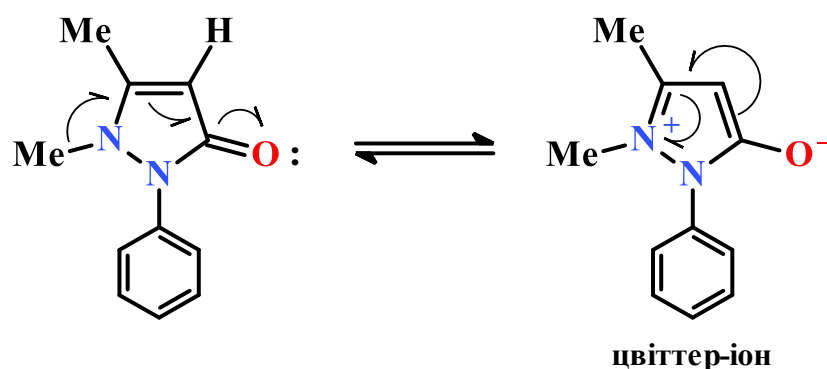
2,3-Диметил-1-феніл-3-піразолін-5-он

Синоніми: анальгезин; антипірин (Antipyrine); азофен; анодинін, пірамідон, фенілдиметилпіразолон.

Властивості.

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали без запаху, слабко гіркого смаку. Дуже легко розчинний у воді, етанолі (96%), метиленхлориді, хлороформі, важко розчинний в ефірі [21, 24, 26-33].

Розчинність феназону у воді обумовлена його здатністю утворювати внутрішню сіль (цвіттер-іон), яка добре сольватується водою:



Константа дисоціації феназону pK_a 1.4-1.5 (25 °C) [22, 24], коефіцієнт ліпофільності $\log P$ (октанол / вода pH 7.4) 0.4 [22, 24], pH водного розчину 6.0-7.5, температура плавлення від 109 °C до 115 °C [21, 22, 24, 27-29, 31, 33].

Хімічні властивості.

Похідні піразолону мають слабкий виражений основний центр – гетероатом нітрогену у 1 положенні. Атом нітрогену в 2 положенні практично не виявляє основних властивостей із-за впливу оксигену карбонільної групи і фенільного радикалу. Таким чином, феназон є слабкою однокислотою основою, тобто є практично нейтральною сполукою.

Методи ідентифікації.

Більшість фармакопей [27-30] пропонує використовувати для ідентифікації феназону метод інфрачервоної спектроскопії. Згідно з вимогами спектру досліджуваної субстанції має відповідати спектру ФСЗ феназону (рис. 2.1). Основні піки мають виявлятися при хвильових числах 1660, 1590, 1580, 1380, 1305, 770 cm^{-1} (в дисках з KBr) [21, 24].

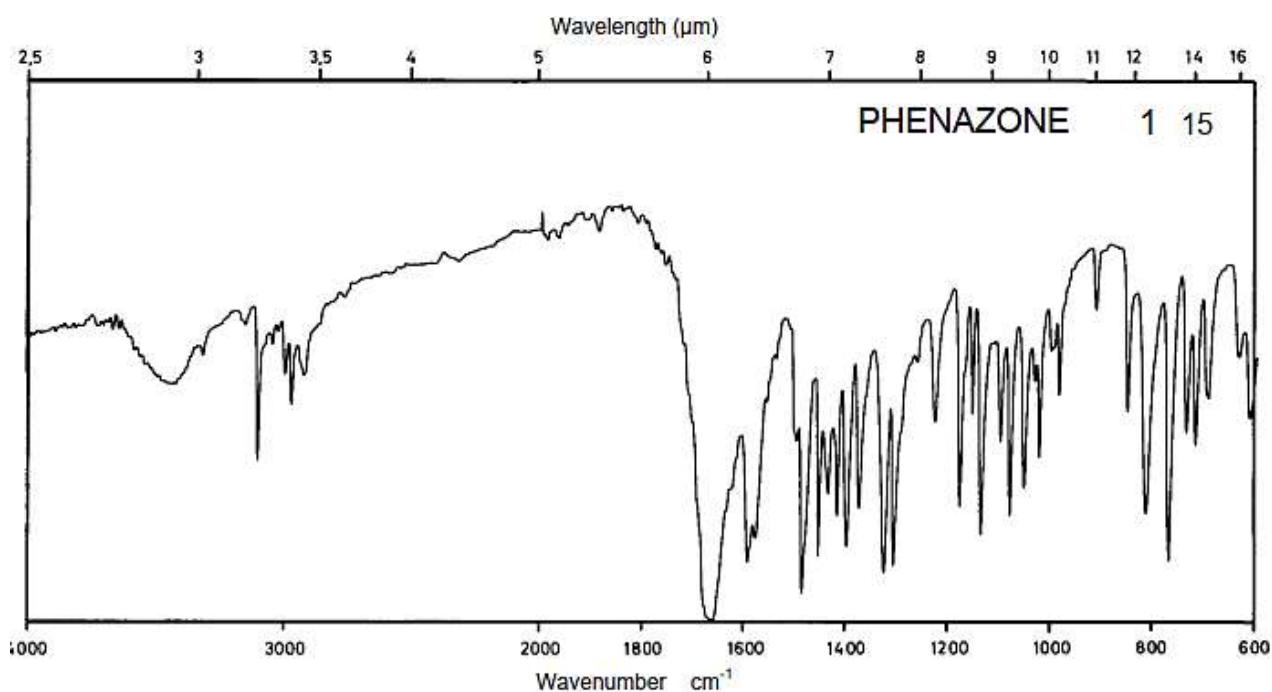


Рис. 2.1. ІЧ-спектр поглинання ФСЗ феназону.

Як і більшість похідних піразолону, розчин феназону у 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти має максимум поглинання за довжини хвилі 231 нм, тоді як в лужний розчин демонструє два максимуми світлопоглинання за довжин хвиль 243 нм і 256 нм (рис. 2.2) [24].

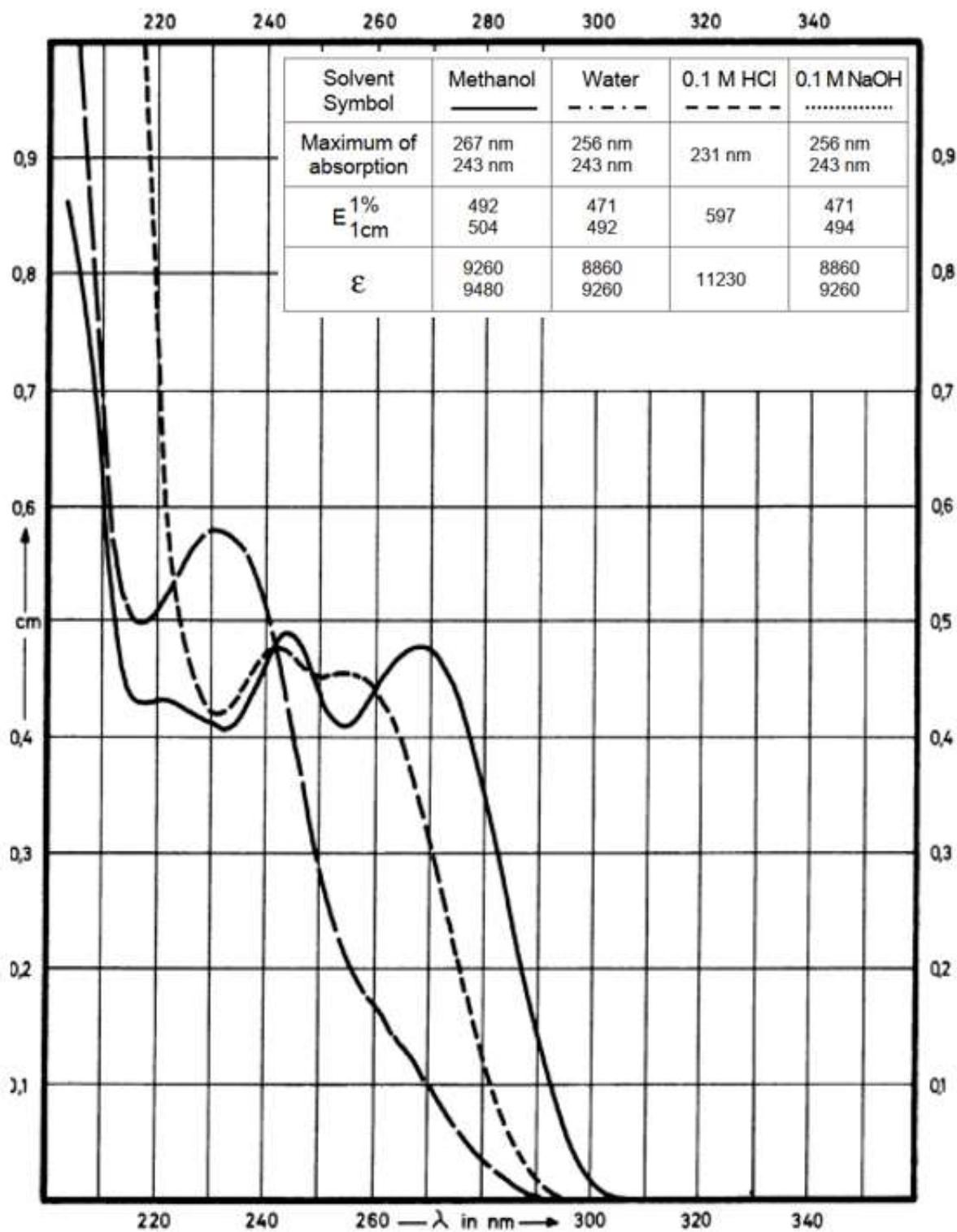
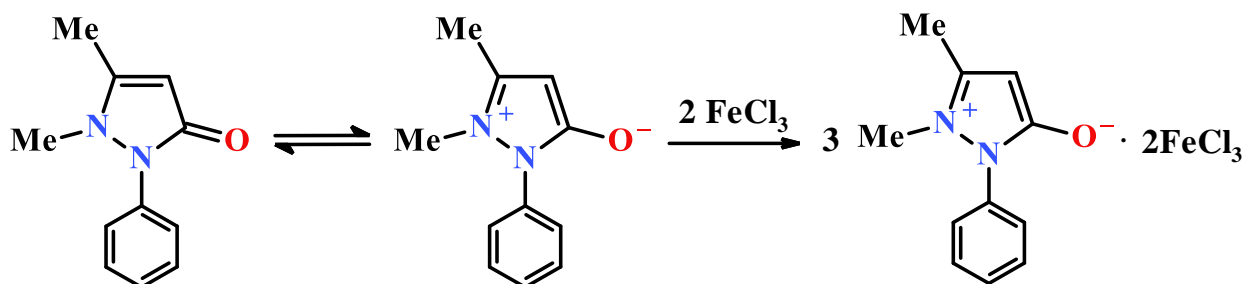


Рис. 2.2. УФ-спектр поглинання феназону.

Метод УФ-спектрофотометрії (метод стандарту) запропоновано також для сумісного визначення феназону з бензокаїном у вушних краплях [30], обидва спектри досліджуваного зразка і стандартного розчину повинні демонструвати однакову інтенсивність поглинання при тих же самих довжинах хвиль.

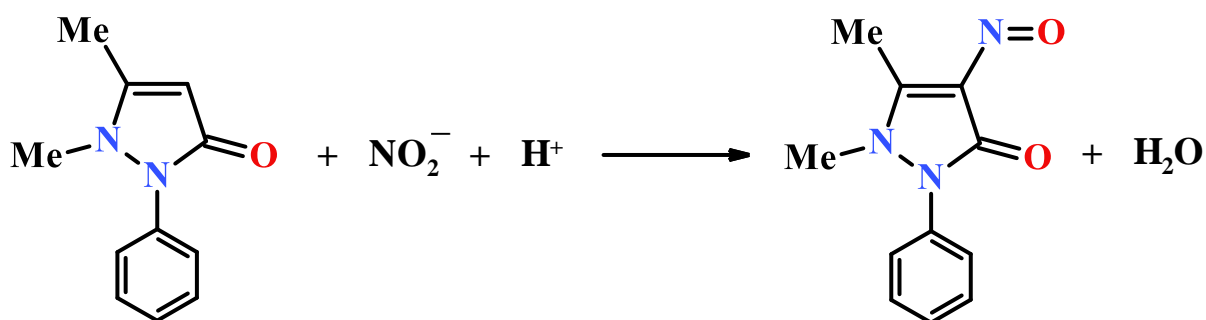
За рахунок здатності давати в розчині цвіттер-іон феназон утворює з розчином заліза (III) хлориду комплексну сіль ферипіріну червоного кольору, забарвлення зникає при додаванні сульфатної кислоти (схема 2.3) [26-32, 34].

Схема 2.3



Внаслідок утворення цвіттер-іону і його ароматичного характеру феназон вступає в реакції електрофільного заміщення по 4 положенню. Так з розчином натрію нітриту в кислому середовищі утворюється продукт заміщення – нітрузоантипірін зеленого кольору (схема 2.4) [26-32, 34]. Реакція утворення нітрузоантипіріну також може бути використана для відкриття нітрит-іону [34] та кількісного визначення феназону методом фотоколориметрії.

Схема 2.4



На основі нітрузоантипіріну можна отримати барвники різних класів: азобарвник фіолетово-червоного кольору при взаємодії з 1-нафтиламином (схема 2.5) та індофеноловий барвник в результаті сполучення з α -нафтолом (в кето-формі) (схема 2.6) [26].

Схема 2.5

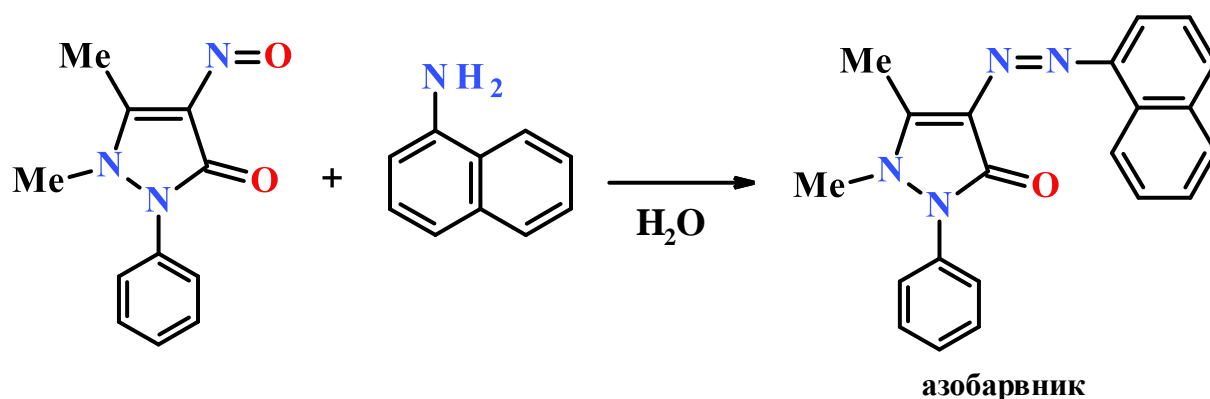
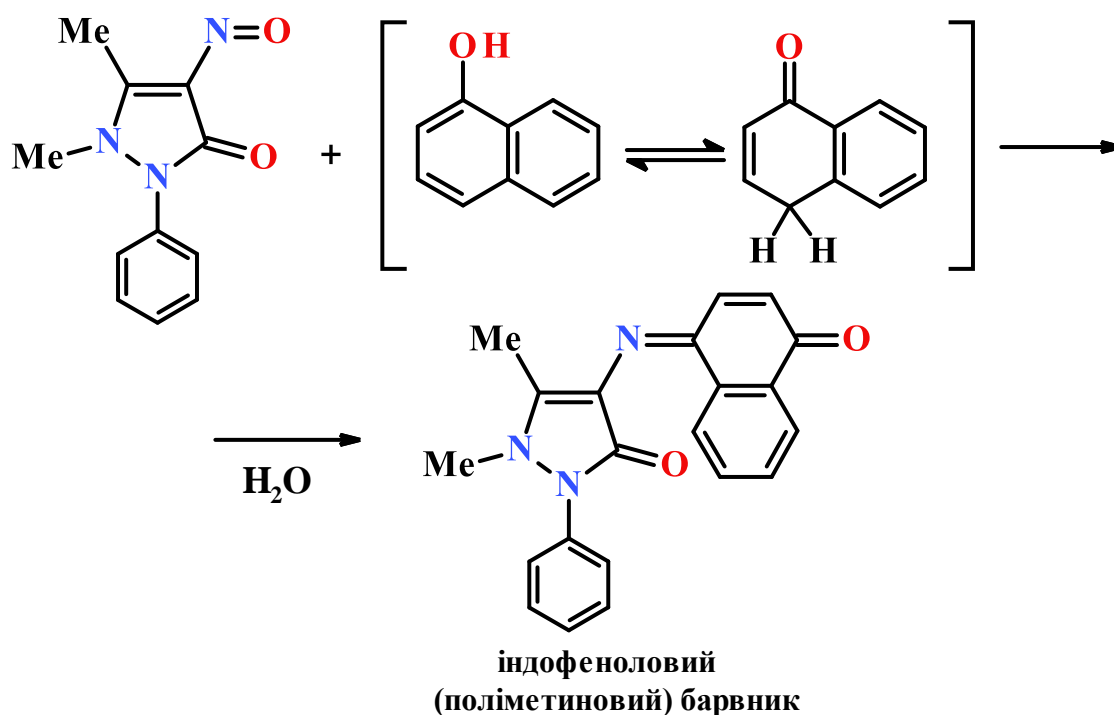


Схема 2.6



Як нітрогеновмісна органічна основа феназон утворює з загально-алкалоїдними реактивами (Люголя, Драгендорфа, Майєра, розчинами пікринової, таніном тощо) осади комплексних солей [26, 34]. Слід відзначити особливість проведення реакції з реактивом Люголя (розчином калію йодиду йодованим). Феназон з розчином йоду спочатку утворює безбарвний йодопірин, тому при додаванні перших крапель реактиву спостерігається знебарвлення реактиву, а

потім при надлишку реактиву випадає коричневий осад комплексної солі – періодиду. З розчином таніну утворюється білий осад [31].

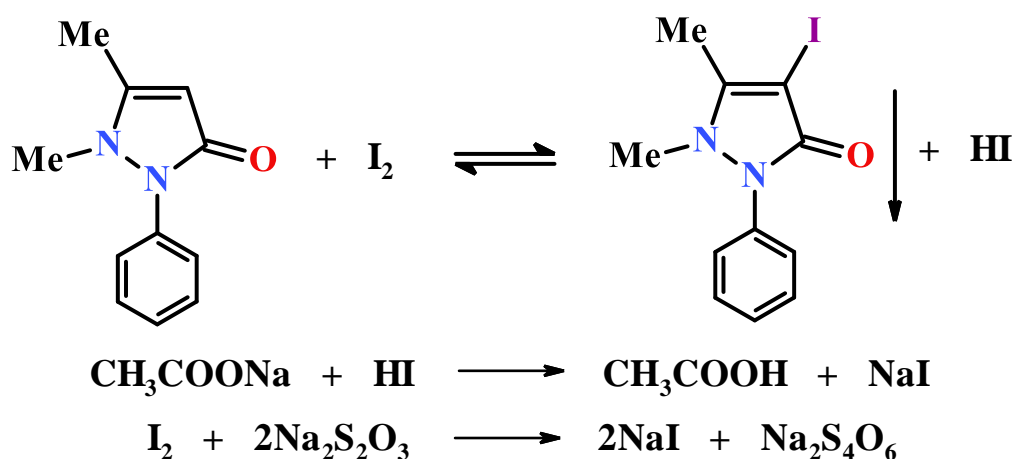
Японська фармакопея [31] пропонує кольору реакцію – феназон нагрівають до кипіння з ваніліном і сульфатною кислотою, при охолодженні утворюється жовто-червоний осад.

Американська фармакопея регламентує рідинну хроматографію для ідентифікації та кількісного визначення субстанції феназону та вушних крапель з бензокаїном [30].

Методи кількісного визначення.

Реакція взаємодії з йодом лежить в основі кількісного визначення феназону йодометричним методом [26-29, 31, 34] (схема 2.7).

Схема 2.7



До розчиненої наважки лікарської речовини додають титрований розчин йоду, натрію ацетат і хлороформ або метиленхлорид, надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату, в якості індикатора використовують розчин крохмалю, паралельно проводять контрольний дослід.

До реакційної суміші додають натрію ацетат для зв'язування кислоти йодидної, що виділяється в результаті реакції заміщення, яка може окиснюватися киснем повітря до вільного йоду, а також для попередження оборотності процесу йодування. У процесі титруванні утворюється йодопірин,

який не розчиняється у воді і може адсорбувати на своїй поверхні певну кількість вільного йоду, у зв'язку з цим для розчинення осаду додають органічний розчинник (метиленхлорид або хлороформ).

Реакцію утворення 4-йодофеназону можна використати для йодохлорометричного визначення – за методикою прямого або зворотного титрування 0,1 М розчином йодомонохлориду в присутності 1% розчину калію йодиду (індикатор – розчин крохмалю).

Німецькими науковцями розроблено швидкий і чутливий метод визначення феназону за допомогою методу газорідинної хроматографії з детектуванням азоту [35].

Дослідник Сирійського університету [36] запропонував чутливий і точний метод високоефективної рідинної хроматографії для аналізу лікарської суміші сульфаніламиду, феназону та лідокаїну гідрохлориду.

Вивчено спектрофотометричні методики одночасного визначення феназону та бензокаїну у модельних сумішах та лікарській формі, наприклад «Отосепт» [37-39]. Ці методи є чутливими та селективними і не потребують складного алгоритму, програмного забезпечення або складних розрахунків, тому їх можна легко застосовувати в лабораторіях контролю якості, де відсутні прилади для рідинної хроматографії.

2.2. Фармакологічні властивості, метаболізм, методи одержання та аналізу лідокаїну гідрохлориду

З моменту свого відкриття та появи у продажу та використання наприкінці 1940-х років лідокаїн став надзвичайно широко використовуваним лікарським засобом.

Лідокаїну гідрохлорид це місцевоанестезуючий засіб амідного типу, що проявляє усі види місцевої анестезії: термінальну, інфільтраційну, провідникову; має мембраностабілізуючу активність; у рекомендованих дозах не впливає на скоротливість міокарда і не уповільнює атриовентрикулярну

провідність [20, 21, 22]. Застосовується в анестезіології та реаніматології для місцевої анестезії в хірургії, офтальмології, стоматології, отоларингології; як розчинник антибактеріальних засобів групи цефалоспоринів; для блокади периферичних нервів при різних больових станах; для симптоматичного полегшення болю при постгерпетичній невралгії. У кардіології застосовують при шлуночкової аритмії, імплантації штучного водія ритму, глікозидній інтоксикації, наркозі.

Лідокаїн наразі доступний як відносно недорогий генеричний препарат, який щороку виписують у мільйонах міжнародних рецептів. Лідокаїн входить до національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333 [40] та рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

2.2.1. Механізм дії, метаболізм та синтез лідокаїну гідрохлориду

Механізм дії.

Місцевоанестезуюча дія досягається шляхом стабілізації мембрани нейронів шляхом інгібування іонних потоків, необхідних для ініціації та проведення імпульсів [22, 41]. Зокрема, лідокаїн діє на іонні натрієві канали, розташовані на внутрішній поверхні мембран нервових клітин. У цих каналах нейтрально незаряджені молекули лідокаїну дифундують через нейронні оболонки в аксоплазму, де вони згодом іонізуються шляхом з'єднання з іонами водню. Отримані катіони лідокаїну здатні оборотно зв'язувати натрієві канали зсередини, утримуючи їх у відкритому стані, що запобігає деполяризації нервів. Як наслідок, при достатній блокаді мембрана постсинаптичного нейрона остаточно не деполяризується і, таким чином, не зможе передавати потенціал дії. Це сприяє анестезуючому ефекту, не просто запобігаючи поширенню больових сигналів у мозок, але в першу чергу припиняючи їх генерацію.

Окрім блокування провідності в нервових аксонах периферичної нервової системи, лідокаїн має важливий вплив на центральну нервову систему

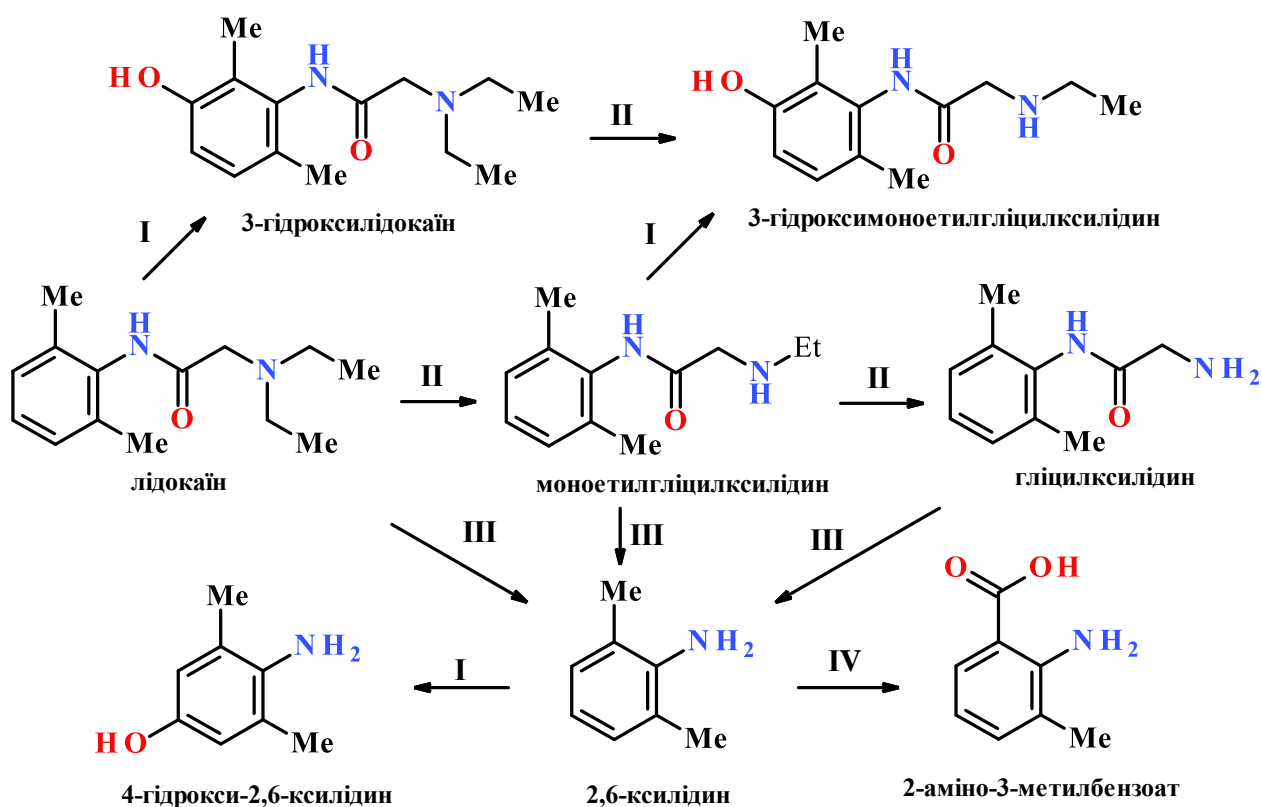
та серцево-судинну систему. Після всмоктування лідокаїн може викликати стимуляцію ЦНС з наступним пригніченням, а в серцево-судинній системі він діє в основному на міокард, де може викликати зниження електричної збудливості, швидкості провідності та сили скорочення, що призводить до таких ефектів, як вазодилатація, гіпотонія та нерегулярний пульс. Лідокаїн також вважається антиаритмічним засобом класу Ib.

Метаболізм.

Лідокаїну гідрохлорид легко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, слизових оболонок та пошкоджену шкіри, але погано через неушкоджену шкіру. Засіб швидко всмоктується з верхніх дихальних шляхів, трахеобронхіального дерева та альвеол у кровотік. І хоча лідокаїн також добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, пероральна біодоступність становить лише близько 35 % в результаті високого ступеня метаболізму першого проходження. Після внутрішньом'язової ін'єкції лідокаїн також швидко всмоктується, і на швидкість всмоктування впливає як васкуляризація, так і наявність у тканинах жиру, здатних зв'язувати лідокаїн. Лідокаїн проникає крізь гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри, ймовірно, шляхом пасивної дифузії, виділяється з грудним молоком.

Зв'язування лідокаїну з білками становить від 60 до 80 % і залежить від концентрації альфа-1-кислого глікопротеїну в плазмі крові. Такий відсоток зв'язування з білками надає лідокаїну середню тривалість дії в порівнянні з іншими місцевими анестетиками.

Заміщені аміди кислот завдяки своїй будові не гідролізуються під дією естераз, а руйнуються в печінці за участю системи цитохромів Р 450. Метаболізм у печінці відбувається швидко шляхом гідроксилювання (схема 2.8) [22, 24, 32, 42]. Приблизно 90 % введеної дози N-дезалкілюється з утворенням моноетилгліцинксилідину, який на 60-80 % менш активний ніж лідокаїн, та продукту його подальшого дезалкілювання гліцинксилідину, який також частково зберігає анестезуючу активність.



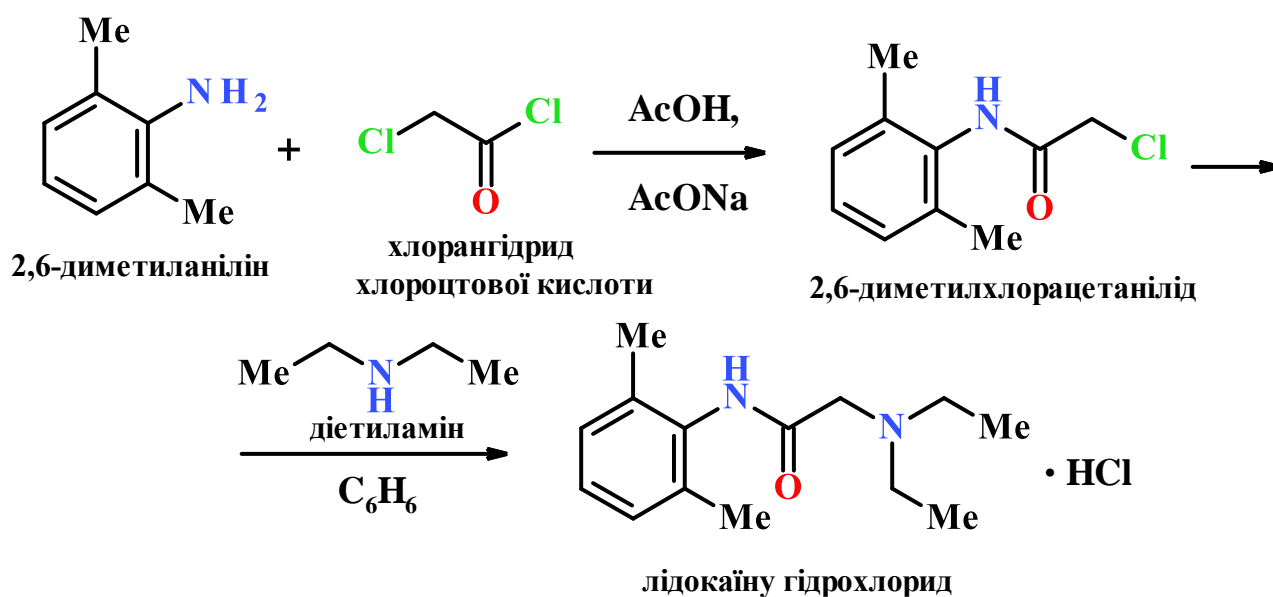
I - гідроксилювання; II - деетилювання; III - гідроліз; IV - окиснення

Подальші метаболічні перетворення також включають гідроліз амідного зв'язку, гідроксилювання ароматичного кільця та кон'югацію. Менше 10 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 24 годин, від 40 до 70 % у вигляді 4-гідрокси-2,6-ксилідину та близько 4 % у вигляді активного моноетилгліцилксилідину. Виведення незміненого препарату збільшується, якщо сеча кисла. Гліцилксилідин і гідроксиметаболіти виводяться у вигляді кон'югатів.

Синтез.

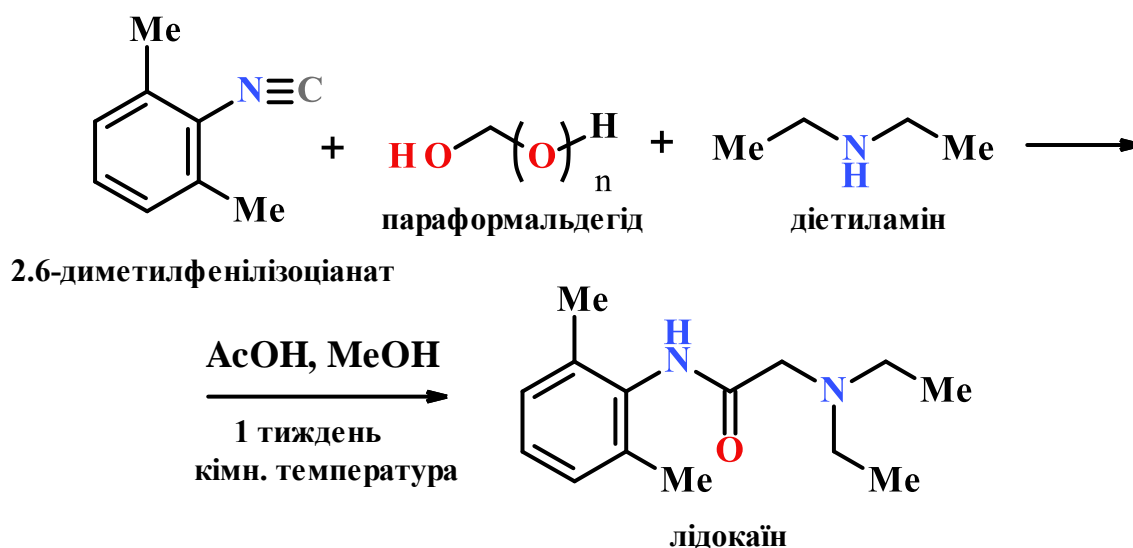
Вихідною речовиною в синтезі лідокаїну є 2,6-диметиланілін, який ацилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, у присутності каталізатора – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'ятять в бензолі з діетиламіном (схема 2.9) [26, 32, 43]:

Схема 2.9



Було розроблено та впроваджено новий одностадійний лабораторний синтез місцевого анестетика лідокаїну основи з виходом 73 %. Параформальдегід, діетиламін і 2,6-диметилфенілізоціанід перемішували при кімнатній температурі протягом тижня в метанолі з оцтовою кислотою (схема 2.10) [44].

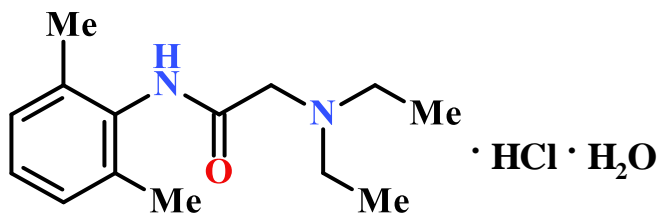
Схема 2.10



2.2.2. Методи аналізу лідокаїну гідрохлориду

Лідокаїну гідрохлорид (Lidocaini hydrochloridum)

Ксикаїн (Xyscainum)



$C_{14}H_{23}ClN_2O \cdot H_2O$

М.м. 288.8

Діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид,

2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетаміду гідрохлорид,

Властивості.

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, без запаху. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %) і хлороформі, нерозчинний в ефірі. [21, 24, 26-32, 45].

Константа дисоціації лідокаїну гідрохлориду рКа 8.01 [22], 7.9 (25 °С) [24], коефіцієнт ліпофільності Log P (октанол / вода рН 7.4) 2.44 [22, 24], рН 5 % водного розчину від 4.0 до 5.5 [27-29, 45], температура плавлення від 74 °С до 79 °С [21, 22, 24, 27-29, 345].

Методи ідентифікації.

Фармакопеї регламентують для ідентифікації лідокаїну гідрохлориду метод інфрачервоної спектроскопії. Згідно з вимогами спектр досліджуваної субстанції має відповідати спектру ФСЗ лідокаїну гідрохлориду (рис. 2.3) [27-30] або еталонному спектру [45]. Основні піки мають виявлятися при хвильових числах 1662, 1495, 1290, 1204, 1086, 762 cm^{-1} (в дисках з KBr) [24].

Американська та Японська фармакопеї пропонує рідинну хроматографію для ідентифікації та кількісного визначення субстанції лідокаїну гідрохлориду та його лікарських форм (розчин для ін'єкцій, гель і розчин для місцевого застосування) [30, 31].

Lidocaine hydrochloride (RS0072)

Instrument: Fourier Transform

Phase: Potassium bromide disc

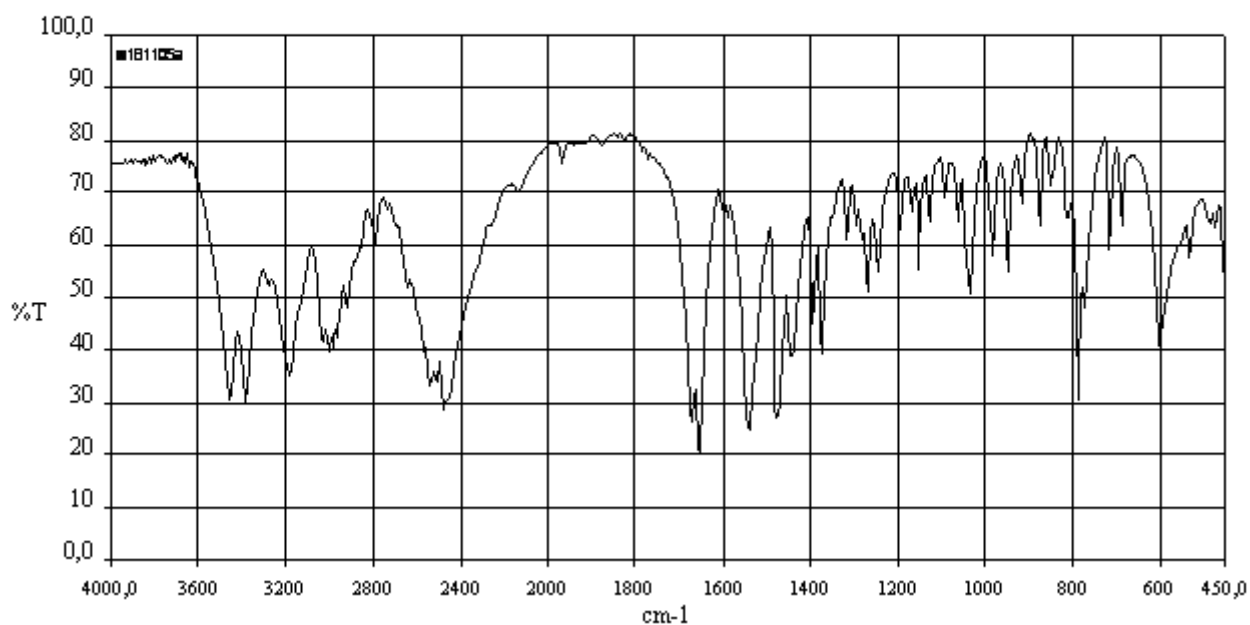


Рис. 2.3. ІЧ-спектр поглинання ФСЗ лідокаїну гідрохлориду.

У розчині для ін'єкцій відповідно до вимог Державної фармакопеї України [46] ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину в області від 220 нм до 320 нм повинен мати максимуми за тих самих довжин хвиль, що і розчин порівняння, приготований із ФСЗ лідокаїну гідрохлориду (рис. 2.4).

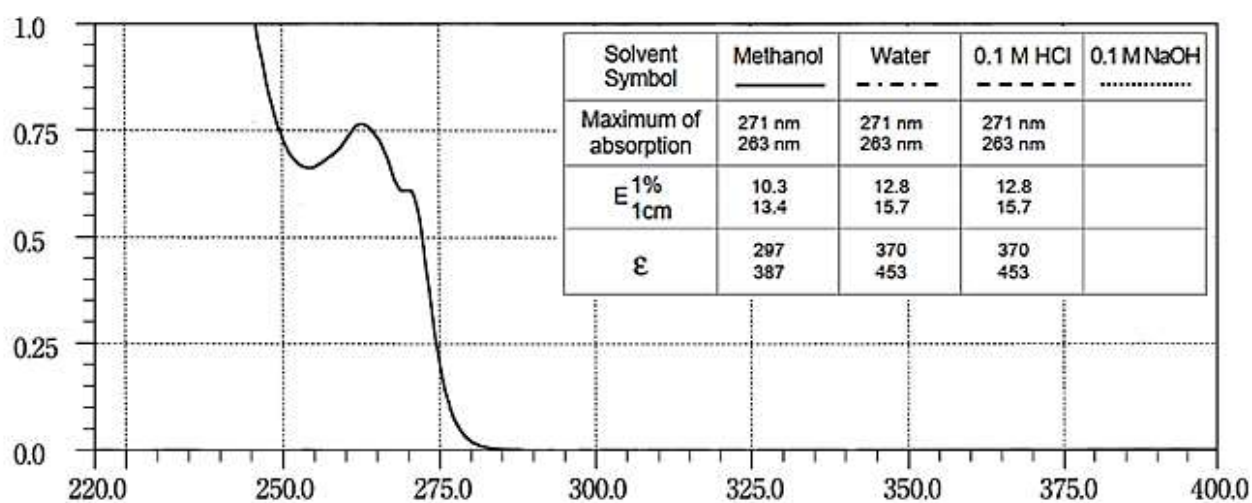
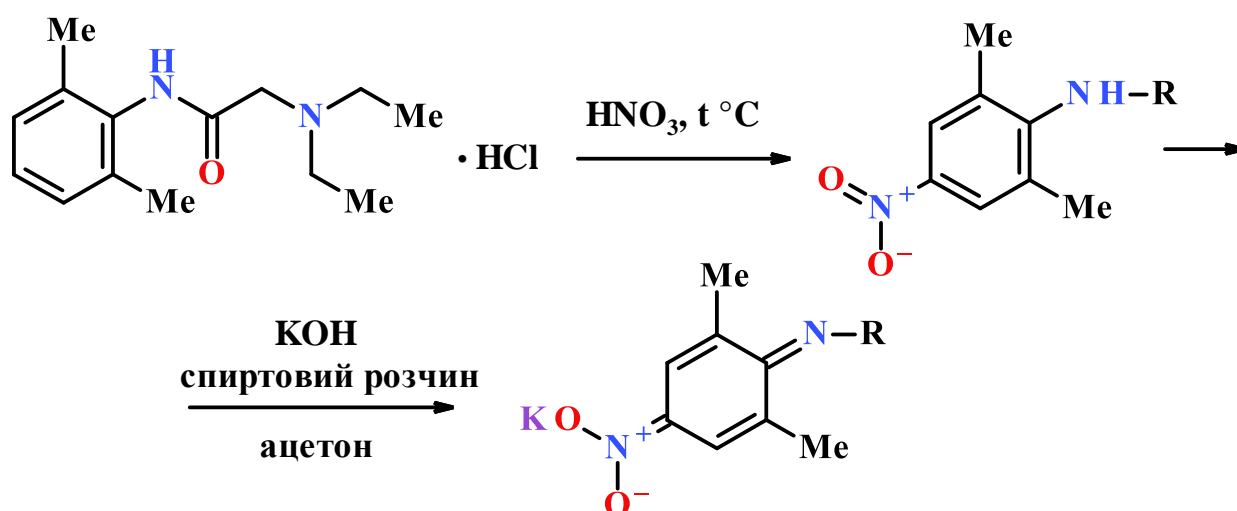


Рис. 2.4. УФ-спектр поглинання ФСЗ лідокаїну гідрохлориду.

А відповідно до вимог Японської фармакопеї [31] ультрафіолетовий спектр поглинання розчину лідокаїну основи в 1 М розчині хлористоводневої кислоти (після осадження з розчину лікарської форми розчином натрію гідроксиду) повинен мати максимум поглинання за довжини хвилі від 261 нм до 265.

Лідокаїну гідрохлорид з кислотою азотною димлячою після упарювання насухо на водяній бані і розчинення залишку в ацетоні з розчином калію гідроксиду спиртовим утворює зелене забарвлення (схема 2.11) [27-29].

Схема 2.11



Ариламидам карбонових кислот притаманне явище амідо-імідольної таутомерії, за рахунок якої вони мають слабкі кислотні властивості й здатні утворювати комплекси з солями важких металів [34]. При взаємодії лідокаїну гідрохлориду з розчином натрію гідроксиду виділяється осад основи лідокаїну, який після розчинення в етанолі утворює з кобальту нітратом осад синювато-зеленого кольору (схема 2.12) [29, 32, 34, 45, 46].

За рахунок третинного атому нітрогену лідокаїн з розчином кислоти пікринової (тринітрофенолу) утворюється жовтий осад пікрату, який ідентифікують за температурою плавлення (близько $230\text{ }^\circ\text{C}$) (схема 2.13) [29, 32, 45, 46].

Схема 2.12

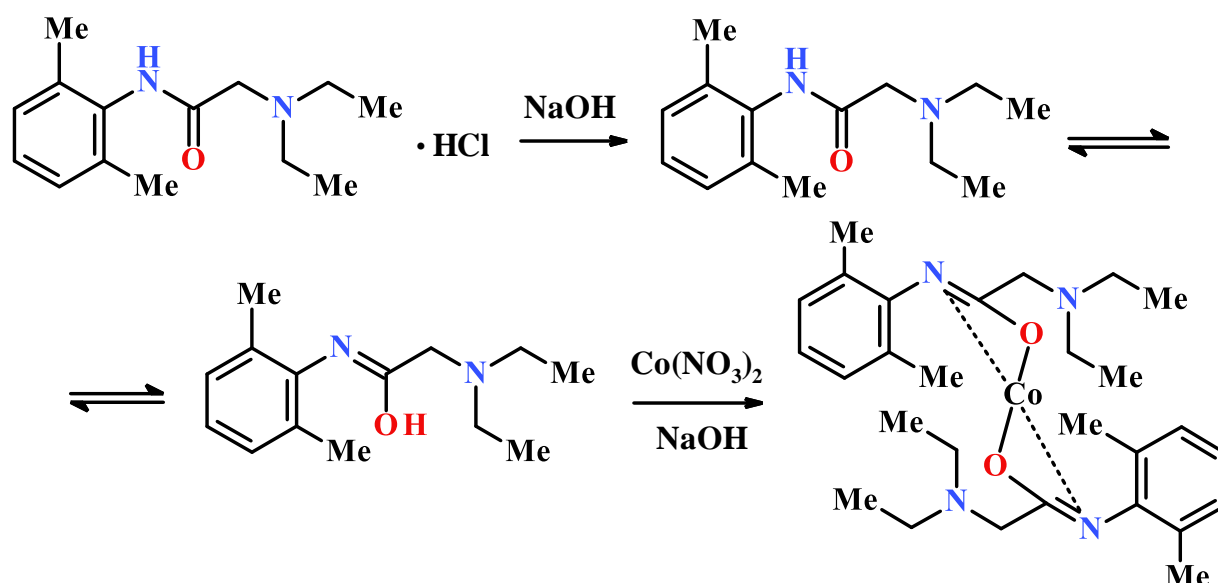
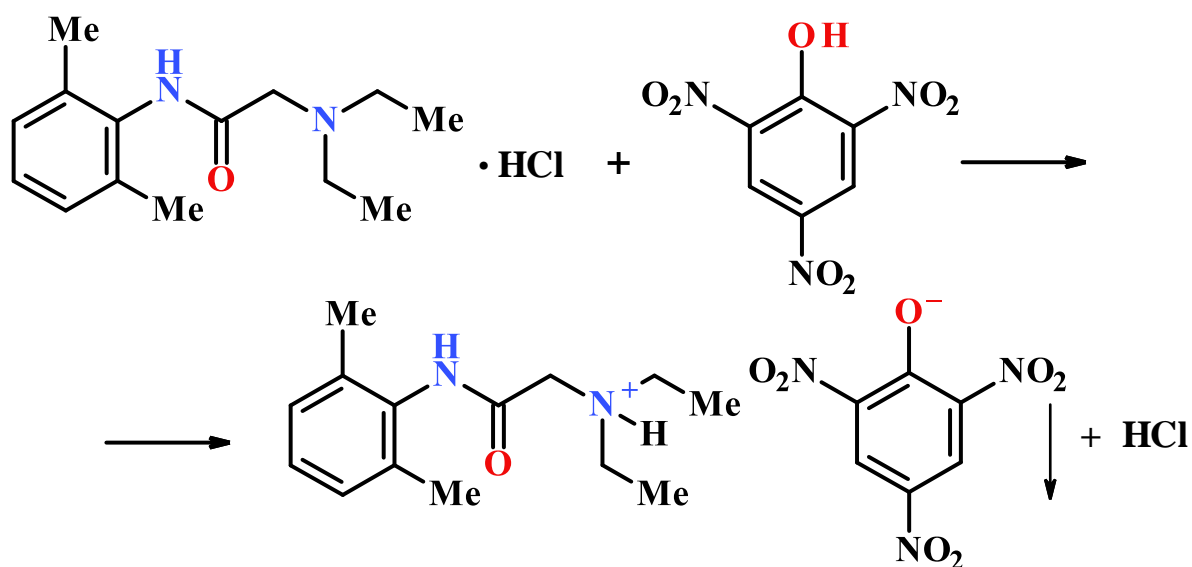
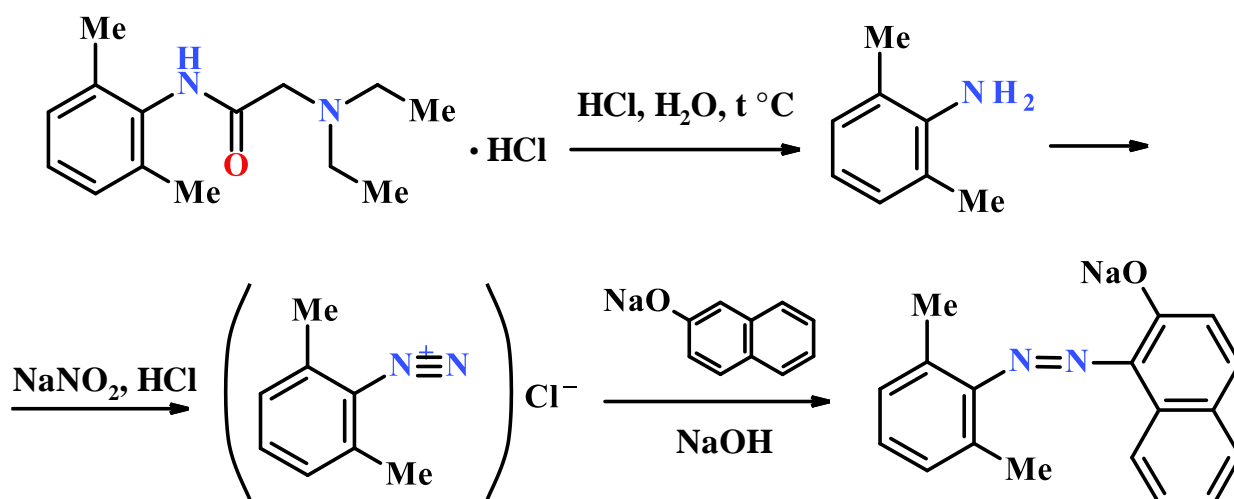


Схема 2.13



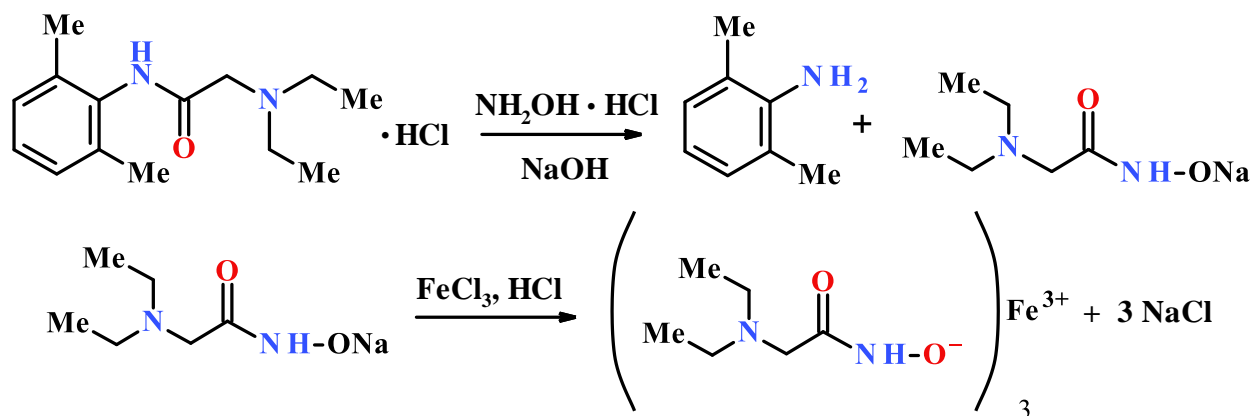
Лідокаїну гідрохлорид має у структурі ацильовану первинну ароматичну аміногрупу, тому у звичайних умовах не утворює азобарвник. У результаті кислотного або лужного гідролізу утворюється 2,6-диметиланілін, що дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу – утворюється азобарвник червоного кольору (схема 2.14) [26, 32].

Схема 2.14

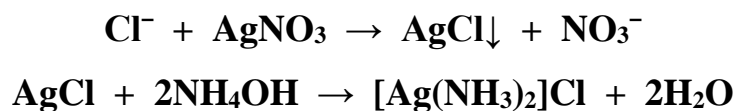


Для визначення амідного угруповання можна застосувати реакцію гідроксамової проби [34]. Під час гідролізу у лужному середовищі в присутності гідроксиламіну гідрохлориду утворюється гідроксамова кислота, яка з розчином заліза (III) хлориду дає забарвлені у червоно-фіолетовий колір гідроксамати (схема 2. 15).

Схема 2.15



Лідокаїну гідрохлорид дає реакцію на хлорид-іон, з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку [26-28, 30, 32, 45]:

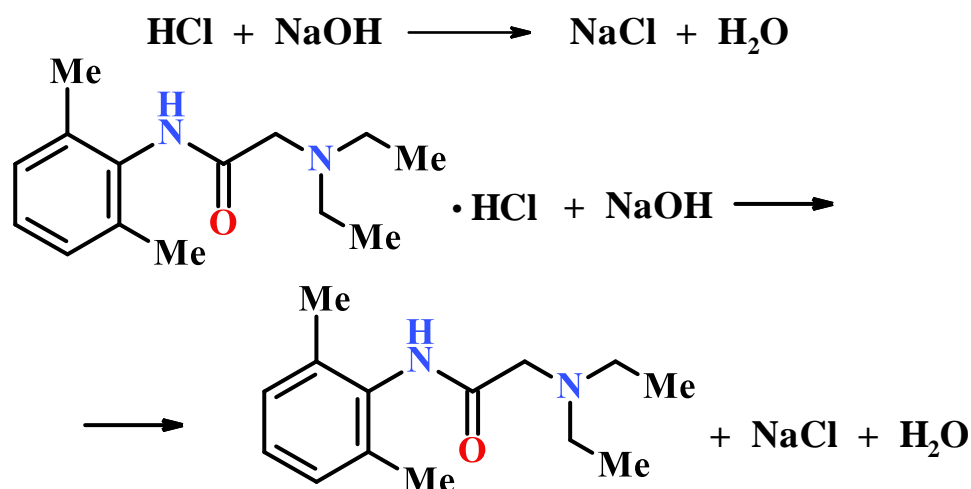


З розчином цетриміду (алкілтриметиламоній броміду – суміш додецилтриметиламоній броміду, тетрадецилтриметиламоній броміду, гексадецилтриметиламоній броміду) в лужному середовищі у присутності бромної води у розчині лідокаїну гідрохлориду з'являється жовте забарвлення [29].

Методи кількісного визначення.

Для титрування гідрохлоридів нітрогеновмісних сполук пропонується метод алкаліметрії в спирто-водному середовищі (спирт зменшує ступінь дисоціації основи і ступінь гідролізу солі) у присутності певної кількості 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої (зміщує рівновагу в бік утворення протонованої основи) з встановленням кінцевої точки титрування потенціометрично (схема 2.16) [26-29, 34, 45]. Для розрахунків беруть різницю об'ємів між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

Схема 2.16

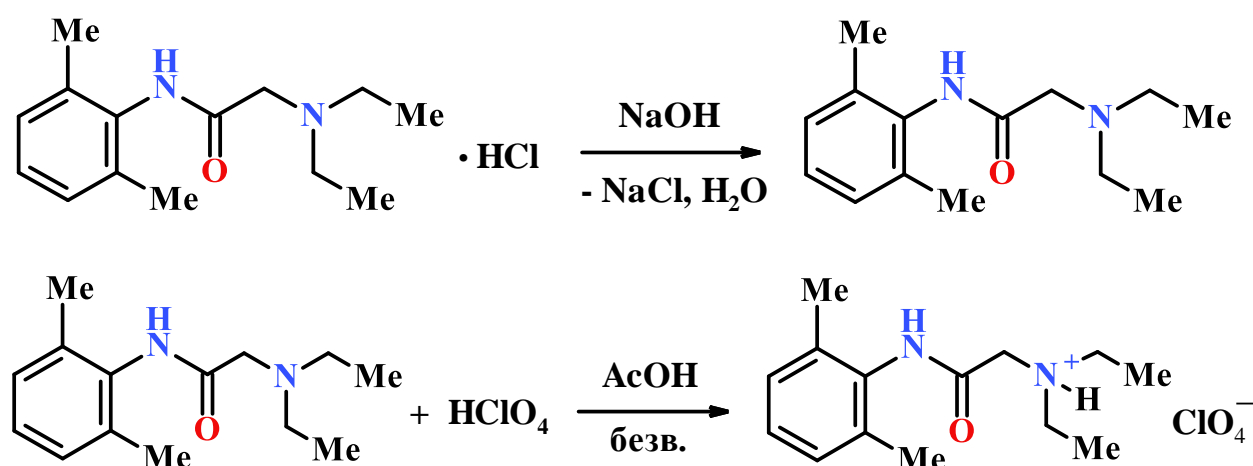


Кількісне визначення методом алкаліметрії можна проводити і у присутності хлороформу, який екстрагує основу лідокаїну, що утворюється при титруванні. В якості індикатора використовують, як правило, фенолфталеїн [26, 34].

Державна фармакопея України пропонує визначати кількісний вміст в лікарській формі розчин для ін'єкцій лідокаїну гідрохлориду спектрофотометрично методом стандарту [46]. Оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 263 нм.

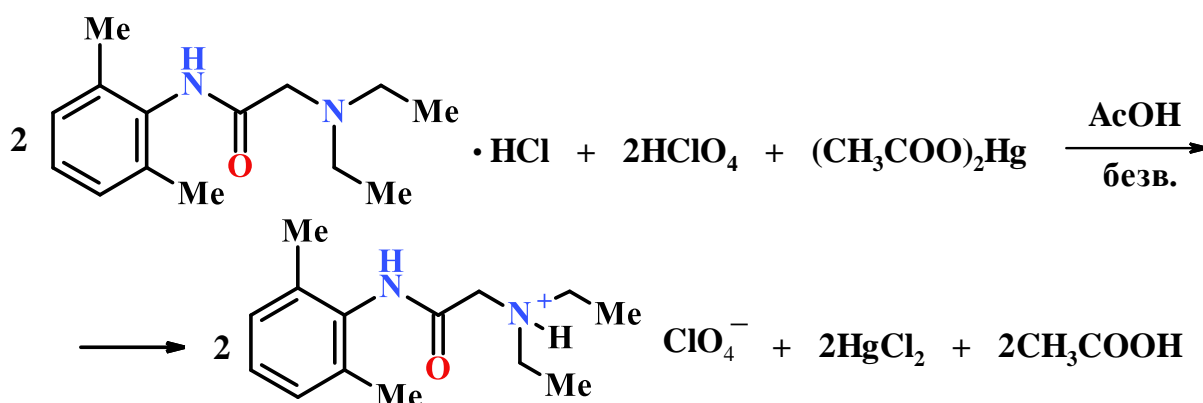
Тоді як Британська фармакопея регламентує для ін'єкційного розчину лідокаїну гідрохлориду метод ацидиметрії в неводному середовищі (схема 2.17) [29]. Спочатку осаджують основу лідокаїну розчином натрію гідроксиду, яку екстрагують хлороформом, випарюють насухо, залишок розчиняють у безводній оцтовій кислоті і титрують розчином хлорної кислоти, використовуючи як індикатор кристалічний фіолетовий.

Схема 2.17



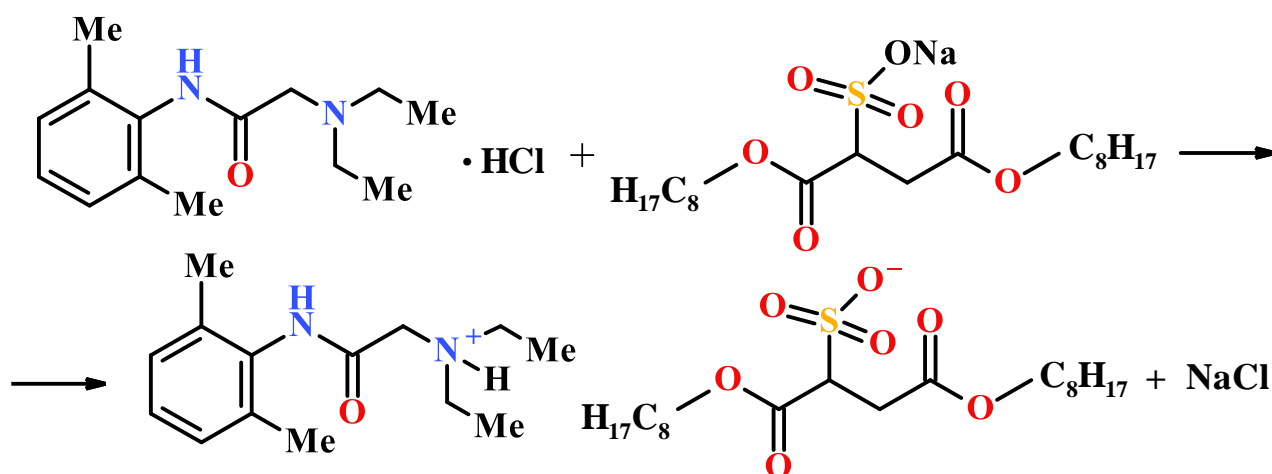
Визначення субстанції лідокаїну гідрохлориду методом неводної ацидиметрії можна виконати в суміші мурашиної кислоти і оцтового ангідриду (1:20), або у середовищі безводної оцтової кислоти у присутності меркурію (II) ацетату (зв'язує хлорид-іон у малодисоційовану сполуку HgCl_2), кінцеву точку титрування визначають з індикатором кристалічний фіолетовий або судан III (схема 2.18) [26, 34].

Схема 2.18



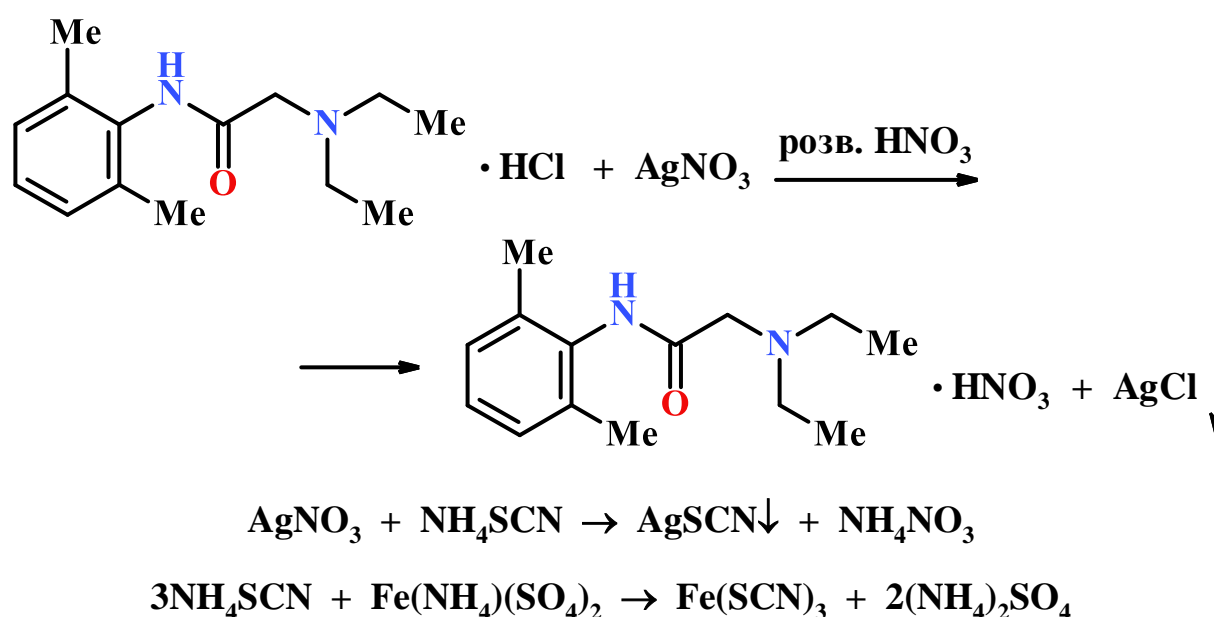
Британська фармакопея пропонує для кількісного визначення гелю для місцевого застосування з лідокаїном метод титрування розчином натрію діоктилсульфосукцинату у присутності ацетатного буферу і хлороформу з індикаторною сумішшю диметилового жовтого і орацетового синього (схема 2.19) [29].

Схема 2.19



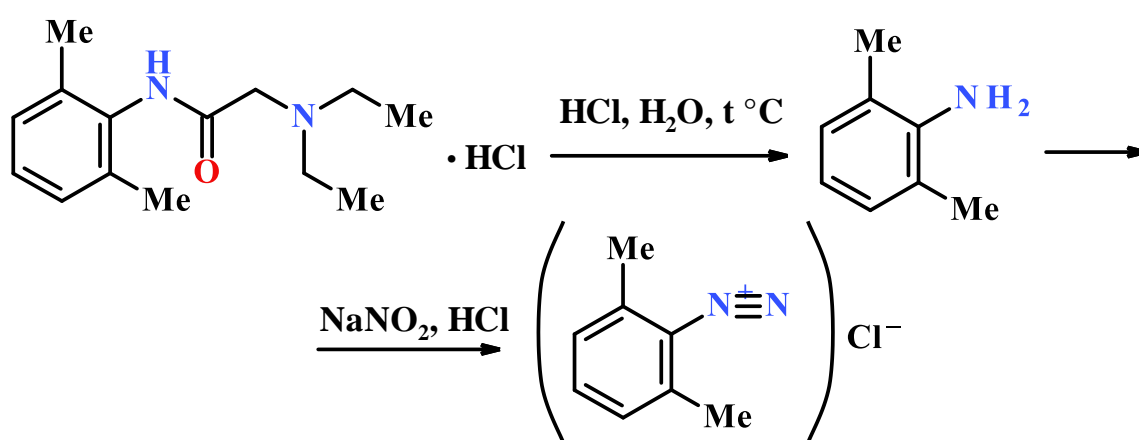
За залишком зв'язаної хлористоводневої кислоти кількісне визначення лідокаїну гідрохлориду можна здійснити методом зворотної аргентометрії, надлишок срібла нітрату відтитровують розчином амонію тіоціанату з індикатором феруму (III) амонію сульфат (схема 2.20) [26, 34].

Схема 2.20



Після попереднього кислотного гідролізу субстанцію лідокаїну можна визначити методом нітритометрії (визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу) (схема 2.21) [26, 32]. Титрують повільно розчином натрію нітриту в кислому середовищі у присутності калію броміду, охолоджуючі розчин, що титрується у льодяній бані. Момент еквівалентності встановлюють за допомогою зовнішніх, внутрішніх індикаторів або електрометрично.

Схема 2.21



Запропонований метод високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою [47, 48] для рутинного аналізу феназону та лідокаїну гідрохлориду як у комбінованих лікарських формах, так і у субстанціях. Точний, специфічний та відтворюваний метод дозволяє відокремлювати лікарський засіб від продуктів його розпаду, і, таким чином, може бути використаний для визначення стабільності.

Розроблено УФ-спектрофотометричний метод одночасного визначення прокаїну гідрохлориду та феназону у вушних краплях [49]. Дослідження проводили за довжин хвилі, що становили 290 нм і 242 нм для прокаїну гідрохлориду та феназону відповідно. Метод дозволяє швидко і точно визначати двокомпонентну суміш у досліджуваному діапазоні концентрацій 2-9 мкг/мл для прокаїну гідрохлориду та 10-40 мкг/мл – для феназону з відносним стандартним відхиленням менше 1,8%.

Висновки до розділу II

Вивчено механізм дії, фармакокінетику і основні шляхи метаболізму феназону і лідокаїну гідрохлориду та узагальнено методи їх фармацевтичного аналізу (ідентифікація та кількісне визначення), які застосовуються при дослідженні субстанцій та лікарських форм (розчин для ін'єкцій, гель і розчин для місцевого застосування).

РОЗДІЛ III

РОЗРОБКА МЕТОДИК АНАЛІЗУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ВУШНИХ КРАПЕЛЬ «ОТИКАЇН»

Основною формою лікарських засобів для боротьби із захворюваннями вуха є вушні краплі від отиту, що діють безпосередньо у місці запалення. У простих випадках досить ефективним є застосування комбінації феназону з лідокаїном, що зумовлює синергічний протизапальний і знеболювальний ефекти.

В якості об'єкту дослідження були обрані вушні краплі «Отикаїн-Здоров'я» (Oticaine-Zdorovye), виробник: Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», Україна.



Склад діючих речовини: феназон, лідокаїну гідрохлорид;

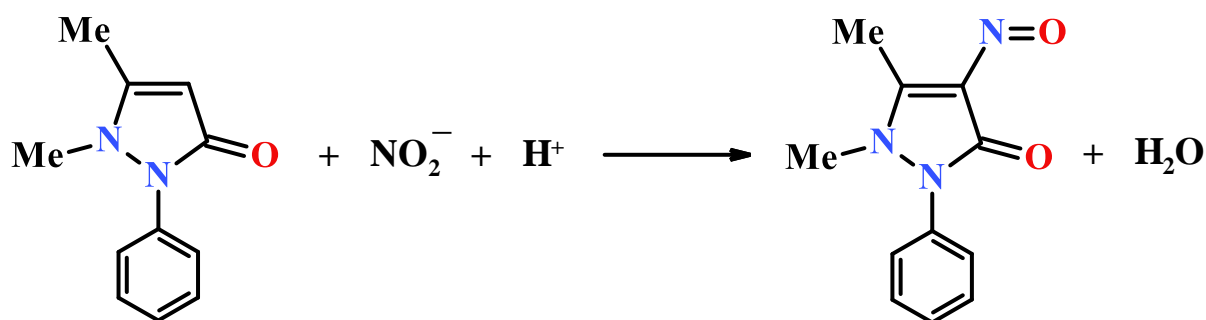
1 г препарату містить феназону 40 мг, лідокаїну гідрохлориду 10 мг;

допоміжні речовини: етанол 96 %, гліцерин, вода очищена.

Мета дослідження – на підставі вивчення даних літературних джерел запропонувати і теоретично обґрунтувати методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів – феназону і лідокаїну гідрохлориду, що входять до складу вушних крапель.

3.1. Розробка методик ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель

Для ідентифікації феназону у складі вушних крапель можна застосувати реакцію електрофільного заміщення в 4-положення піразолонового циклу. В результаті реакції утворюється нітрозифеназон (нітрузоантипирин). Присутність лідокаїну гідрохлориду не повинна заважати проведенню цієї реакції.



Методика проведення реакції феназону з натрію нітритом.

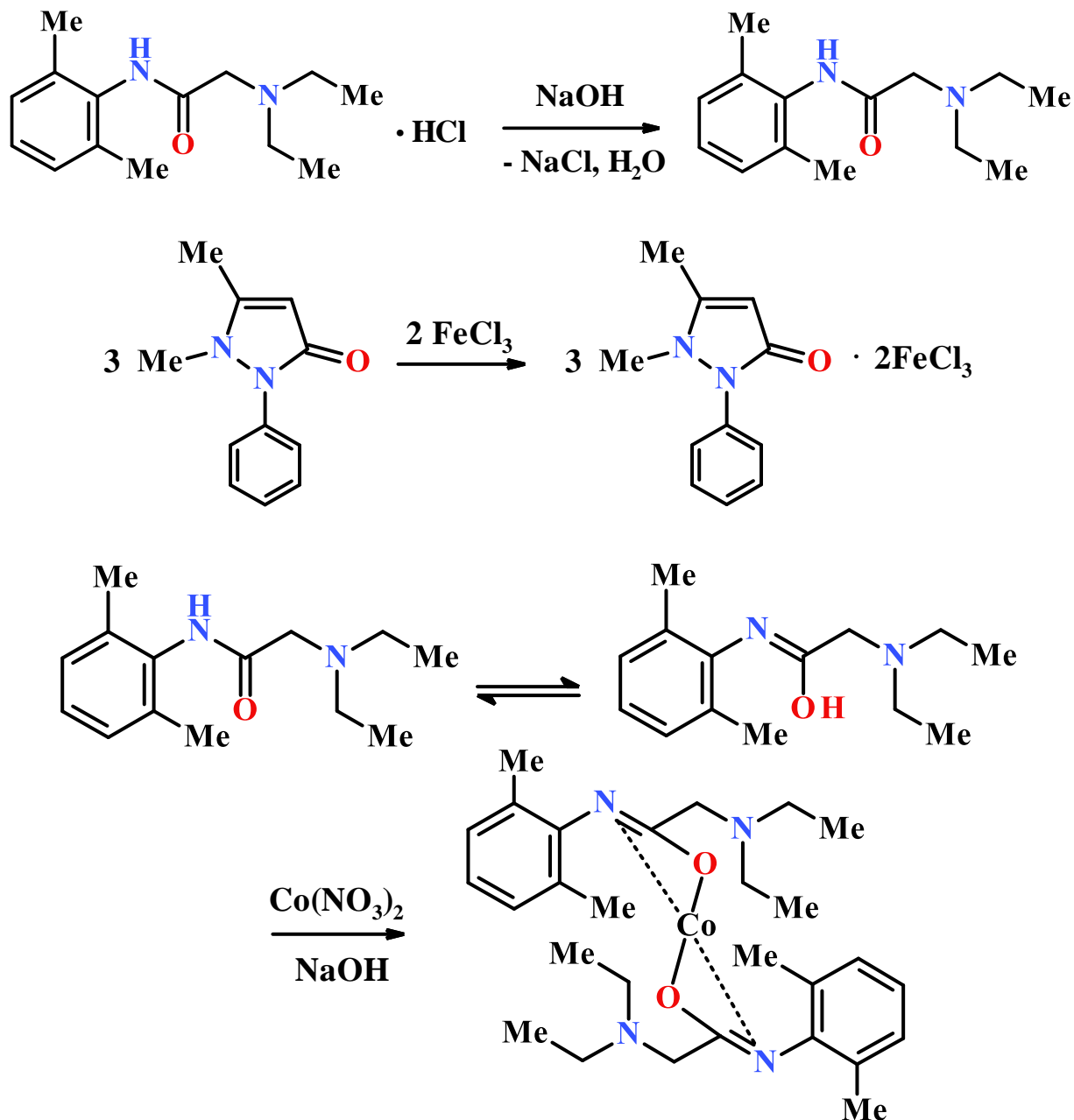
До об'єму розчину лікарської форми, еквівалентному 0.05 г феназону, додають воду до 5 мл, 0.25 мл кислоти сірчаної розведеної і 1 мл розчину натрію нітриту, з'являється зелене забарвлення.

Визначення феназону можна провести реакцією комплексоутворення з розчином заліза хлориду, при цьому утворюється комплексна сіль червоного кольору – ферипірин. Однак, другий компонент вушних крапель за рахунок карбоксамідного угруповання також утворює комплекси з солями важких металів, наприклад, з солями кобальту утворює осад синювато-зеленого кольору. Тому для визначення феназону у присутності лідокаїну гідрохлориду ми пропонуємо розділити лікарську суміш, застосувавши реакцію осадження основи лідокаїну, яку відфільтровують, а у фільтраті потім можна ідентифікувати феназон.

Методика проведення реакції феназону із заліза хлоридом.

До 5 мл розчину лікарської форми, додають розчин натрію гідроксиду розведений до лужної реакції та фільтрують. Фільтрат підкислюють розчином хлористоводневої кислоти до нейтральної реакції за універсальним індика-

тором і додають 0.5 мл розчину заліза (III) хлориду, з'являється червоне забарвлення, що зникає при додаванні кислоти сірчаної розведеної.



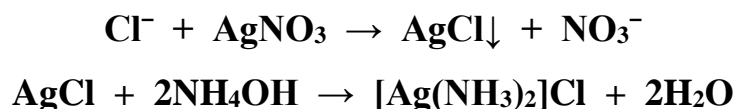
Методика проведення реакції лідокаїну гідрохлориду з кобальту нітратом.

Осад на фільтрі (див. попередню методику) промивають водою. Потім осад розчиняють у 1 мл 96 % етанолу, додають 0.5 мл розчину 100 г/л кобальту нітрату і струшують протягом 2 хв, утворюється синювато-зелений осад.

Методика проведення реакції лідокаїну гідрохлориду зі срібла нітратом.

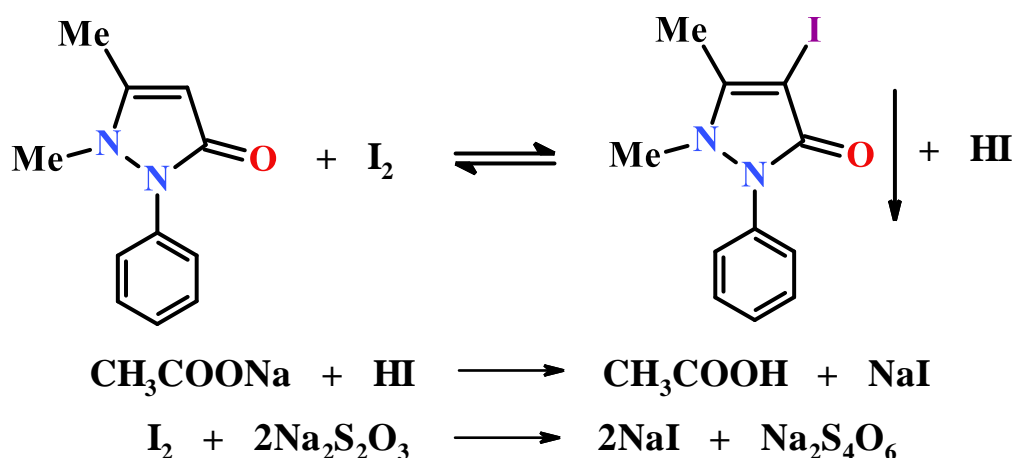
2 мл розчину лікарської форми підкислюють кислотою азотною розведеною, додають 0.4 мл розчину срібла нітрату, утворюється білий сирнистий

осад, розчинний у розчині аміаку.



3.2. Розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель

Для кількісного визначення феназону у вушних краплях ми пропонуємо метод йодометричного зворотного титрування. В основі методу лежить реакція з надлишком йоду по типу заміщення в 4 положенні гетероциклу – утворюється нерозчинний у воді йодофеназон (йодопірин), який потрібно екстрагувати органічним розчинником. Визначення потрібно проводити у присутності натрію ацетату для зв'язування йодистоводневої кислоти, яка може спричинити оборотність реакції заміщення.



Враховуючи присутність другого компонента лікарської форми – лідокаїну гідрохлориду, який теоретично також може взаємодіяти з йодом завдяки наявності у структурі третинного нітрогену, ми пропонуємо провести контрольний дослід і врахувати його при розрахунках вмісту феназону. При приготуванні розчину для проведення контрольного досліді потрібно додати 1 частину лідокаїну гідрохлориду відповідно до рецептури лікарської форми.

Методика кількісного визначення феназону методом зворотної йодометрії.

До 1.00 г лікарської форми додають 10 мл води, 0,5 г натрію ацетату і

10.0 мл 0.05 М розчину йоду та витримують протягом 30 хв у захищеному від світла місці. До одержаного розчину додають 10 мл метиленхлориду, струшують до розчинення осаду та титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи наприкінці титрування як індикатор 1 мл розчину крохмалю.

Паралельно проводять контрольний дослід: 10.00 мг лідокаїну гідрохлориду розчиняють у 10 мл води, додають 0,5 г натрію ацетату і 10.0 мл 0.05 М розчину йоду та витримують протягом 30 хв у захищеному від світла місці. До одержаного розчину додають 10 мл метиленхлориду і титрують 0.1 М розчином натрію тіосульфату, використовуючи наприкінці титрування як індикатор 1 мл розчину крохмалю.

1 мл 0.05 М розчину йоду відповідає 0.00941 г феназону.

Вміст феназону в міліграмах на 1 грам лікарської форми розраховують за формулою:

$$X(\text{мг}) = \frac{(V_{\text{контр.досл.}} - V_{\text{осн.досл.}}) \cdot K \cdot T \cdot 1000}{m_{\text{нав.}}},$$

де: $V_{\text{контр. досл.}}$ – об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

$V_{\text{осн. досл.}}$ – об'єм 0.1 М розчину натрію тіосульфату, витрачений на титрування наважки лікарської форми, мл;

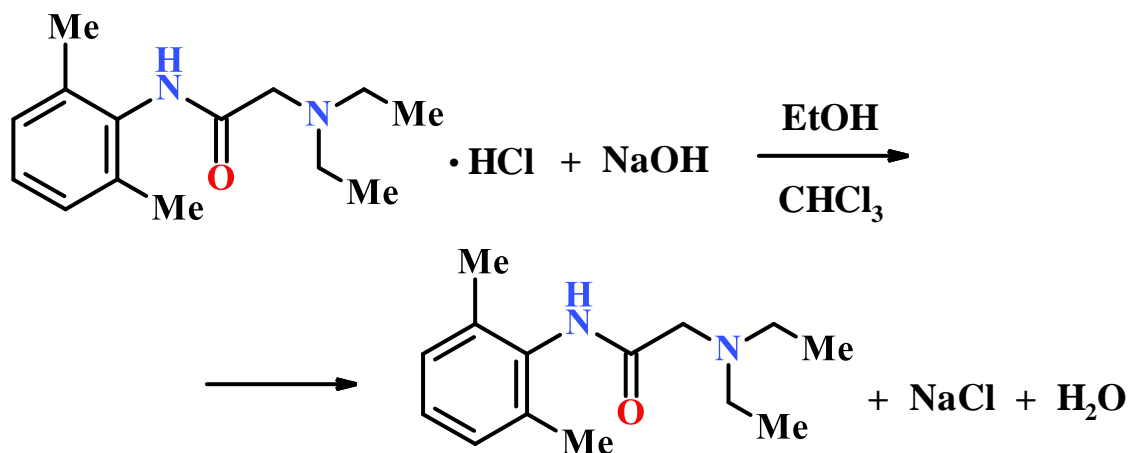
T – титр феназону за 0.05 М розчином йоду, г/мл;

K – коефіцієнт поправки 0.1 М розчину натрію тіосульфату;

$m_{\text{нав.}}$ – маса наважки лікарської форми, г.

Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду ми пропонуємо визначати за залишком зв'язаної хлористоводневої кислоти методом алкаліметрії у змішаних розчинниках. Титрування потрібно проводити у присутності спирто-хлороформної суміші для екстрагування основи лідокаїну, вміст якого у водній частині розчину, що титрується, може призвести до занижених результатів. Зазвичай спирто-хлороформна суміш використовується попередньо нейтралі-

зована за фенолфталеїном. Ми ж пропонуємо паралельно провести контрольний дослід з додаванням до спирто-хлороформної суміші 4 частин феназону, на випадок його можливої взаємодії з розчином натрію гідроксиду і об'єм, витрачений на титрування в контрольному досліді врахувати у розрахунках.



Методика кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду методом алкаліметрії.

До 2.00 г лікарської форми додають 5 мл води, 5 мл спирто-хлороформної суміші (1:2), 3-5 крапель фенолфталеїну і титрують 0.02 М розчином натрію гідроксиду при енергійному струшуванні до рожевого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід: 80.00 мг феназону розчиняють у 5 мл води, додають 5 мл спирто-хлороформної суміші (1:2), 3-5 крапель фенолфталеїну і титрують 0.02 М розчином натрію гідроксиду при енергійному струшуванні до рожевого забарвлення.

1 мл 0.02 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,005776 г лідокаїну гідрохлориду.

Вміст лідокаїну гідрохлориду в міліграмах на 1 грам лікарської форми розраховують за формулою:

$$X(\text{мг}) = \frac{(V_{\text{осн. досл.}} - V_{\text{контр. досл.}}) \cdot K \cdot T \cdot 1000}{m_{\text{нав.}}},$$

де: $V_{\text{осн. досл.}}$ — об'єм 0.02 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування наважки лікарської форми, мл;

$V_{\text{контр. досл.}}$ — об'єм 0.02 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на

титрування в контрольному досліді, мл;

T – титр лідокаїну гідрохлориду за 0.02 М розчином натрію гідроксиду, г/мл;

K – коефіцієнт поправки 0.02 М розчину натрію гідроксиду;

$m_{нав.}$ – маса наважки лікарської форми, г.

Аналіз літературних джерел свідчить [46], що для кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду може бути використаний метод абсорбційної спектрофотометрії у видимій області спектра. 0,04 % розчин в 0.1 М хлористоводневій кислоті має максимум поглинання за довжини хвилі 263 нм [50]. За даними літератури [50] феназон також демонструє максимум поглинання за довжини хвилі 231 нм в розчині 0.1 М хлористоводневої кислоти. Для визначення лідокаїну гідрохлориду у присутності феназону ми пропонуємо розділити лікарську суміш шляхом осадження основи лідокаїну з лужного розчину і наступною екстракцією органічним розчинником.

Методика кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду методом спектрофотометрії (метод стандарту).

Випробовуваний розчин. До точно зваженої наважки лікарської форми, еквівалентної 0,040 г лідокаїну гідрохлориду додають 2 М розчин натрію гідроксиду до лужної реакції. Осад, що утворюється, екстрагують трьома порціями хлороформу по 10 мл. Хлороформні екстракти об'єднують та випарюють досуха. Залишок розчиняють у 20 мл 96 % етанолу і кількісно переносять у мірну колбу на 100 мл, додають 10 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять водою до об'єму 100.0 мл і перемішують.

Розчин порівняння. 0.040 г (точна наважка) СЗ лідокаїну гідрохлориду розчиняють у 20 мл етанолу 96 %, додають 10 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти, доводять об'єм розчину водою до 100.0 мл і перемішують.

Компенсаційний розчин. До 10 мл 0.1 М розчину хлористоводневої кислоти додають 20 мл етанолу 96 %, доводять водою Р до об'єму 100.0 мл і перемішують.

Оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 263 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст лідокаїну гідрохлориду в міліграмах на 1 грам лікарської форми розраховують за формулою:

$$X(\text{мг}) = \frac{A \cdot V_{\text{мк}} \cdot m_{\text{сз}} \cdot 1000}{A_{\text{сз}} \cdot m_{\text{нав.}} \cdot V_{\text{мксз}}} = \frac{A \cdot 100.0 \cdot m_{\text{сз}} \cdot 1000}{A_{\text{сз}} \cdot m_{\text{нав.}} \cdot 100.0} = \frac{A \cdot m_{\text{сз}} \cdot 1000}{A_{\text{сз}} \cdot m_{\text{нав.}}},$$

де: A – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_{\text{сз}}$ – оптична густина розчину порівняння;

$V_{\text{мк}}$ – розведення випробовуваного розчину, мл

$m_{\text{нав.}}$ – маса наважки лікарської форми, г;

$V_{\text{мксз}}$ – розведення розчину порівняння, мл

$m_{\text{сз}}$ – маса наважки стандартного зразка, г.

Висновки до розділу III

1. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики ідентифікації феназону і лідокаїну гідрохлориду у вушних краплях.

2. Теоретично обґрунтовано і запропоновано методики кількісного визначення феназону і лідокаїну гідрохлориду у вушних краплях.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено механізм дії, фармакокінетику, основні шляхи метаболізму та способи добування феназону і лідокаїну гідрохлориду, що входять до складу вушних крапель «Отикаїн», а також узагальнено методи їх фармацевтичного аналізу, які застосовуються при дослідженні як субстанцій, так і лікарських форм.

2. Теоретично обґрунтовано і розроблено методики ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель хімічними методами, запропоновано умови проведення реакцій зважаючи на сумісну присутність феназону і лідокаїну гідрохлориду.

3. Для визначення вмісту феназону у досліджуваних краплях теоретично обґрунтовано застосування методу зворотної йодометрії. Розроблено методику кількісного визначення феназону у присутності лідокаїну гідрохлориду.

4. Розроблено та теоретично обґрунтовано методику кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду у досліджуваних краплях методом алкаліметрії у змішаних розчинниках.

5. Запропоновано методику абсорбційної спектрофотометрії для кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду у присутності феназону.

6. Запропоновані методики аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів у вушних краплях можуть бути апробовані та використані для аналізу багатокомпонентних лікарських форм, що містять феназон і лідокаїну гідрохлорид у спільній присутності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Оториноларингологія : підручник / Д. І. Заболотний та ін. 4-е вид. випр. Київ : ВСВ “Медицина”, 2020. 472 с.
2. Пеньковський Г. М. Оториноларингологія : навч. посібник. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2015. 130 с.
3. Дитяча оториноларингологія : національний підручник / А. А. Лайко та ін.; за ред. проф. А. А. Лайка. Київ : Логос, 2013. 576 с.
4. Посібник до практичних занять з оториноларингології для викладання за кредитно-модульною системою / Ю. В. Мітін та ін. 2-ге вид. випр. і доп. Київ : Медицина, 2013. 136 с.
5. Основні питання захворюваності дітей на гострий середній отит і перспективи їх вирішення / Г. І. Гарюк та ін. *Міжнародний медичний журнал*. 2021, № 1. С. 73–76.
6. Юрочко Ф., Копанська Д., Покора О. Сучасні аспекти середнього отиту в дітей. *Медицина світу*. 2018, № 2–3. URL: <http://msvitu.com/archive/2018/february/article-2.php> (режим доступу 14.04.2023).
7. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.04.2005 р. № 181. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0181282-05#Text> (режим доступу 14.04.2023).
8. Французов Б. Л., Французова С. Б. Лекарственная терапия заболеваний уха, носа и горла. Київ : Медицина, 2016. 280 с.
9. Мітін Ю. В. Оториноларингологія (лекції). Київ : Фарм Арт, 2000. 304 с.
10. Косаковський А. Л., Юрочко Ф. Б. Сучасна тактика при гострому середньому отиті в дітей. *Укр. медичний часопис*. 2013, № 5 (97). URL: <https://www.umj.com.ua/article/67630/suchasna-taktika-pri-gostromu-serednomu-otiti-v-ditej#list> (режим доступу 14.04.2023).
11. Синяченко В. В. Діагностика та лікування гострого середнього отиту в дитячому віці. *Укр. медичний часопис*. 2013. № 2 (94) Ш/IV. С. 57–62.

12. Косаковський А. Л., Юрочко Ф. Б. Інформація для пацієнта з гострим середнім отитом. *Медицина світу*. 2016, № 4. URL: <http://msvitu.com/archive/2016/april/article-4.php> (режим доступу 14.04.2023).
13. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий середній отит»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 9.04.2021 р. № 688. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0688282-21#n14> (режим доступу 14.04.2023).
14. Otitis media: diagnosis and treatment / K. M. Harnes et al. *Am Fam Physician*. 2013. 88(7). P. 435–440.
15. Shirai N., Preciado D. Otitis media: what is new? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. 27(6) P. 495–498.
16. Leichtle A., Hoffmann T. K., Wigand M. C. Otitis media: definition, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Laryngorhinootologie*. 2018. 97(7). P. 497–508.
17. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск тринадцятий. Київ, 2021. С. 845–850.
18. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua>
19. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
20. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
21. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
22. Antipyrine. Drugbank Online. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01435> (дата звернення: 18.04.2023).
23. Reynolds J. E. F. “Martindale, the Extra Pharmacopoeia,” 30th Edition, Pharmaceutical Press, London, 1993.
24. Clarke’s Analysis of Drugs and Poisons. London : Pharmaceutical Press, Electronic version, 2005.

25. Pharmacokinetics and metabolism of antipyrine (phenazone) after intravenous and oral administration. Eichelbaum M. Et al. *Arzneimittel-Forschung*. 1982. Vol. 32(5). P. 575–578.
26. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акред. / за заг. ред. П. О. Безуглого. Вид. 3-тє, випр., доопрац. Вінниця : Нова Книга, 2017. 456 с.
27. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
28. European Pharmacopoeia, 10th ed. Council of Europe, Strasbourg. 2019. 4370 p.
29. British Pharmacopoeia. The Stationery Office, London. 2020.
30. United State Pharmacopeia 44-NF39. 2021.
31. The Japanese Pharmacopoeia 18 ed. 2021. 2795 p.
32. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода, та ін. ; за заг. ред. І.С. Гриценка. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 552 с.
33. Фармацевтична хімія : стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби : Підручник / М. М. Туркевич та ін. ; ред. Б. С. Зіменковський. Вінниця : Нова книга, 2003. 459 с.
34. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / за заг. ред. В. А. Георгіянци. Харків : НФаУ, Золоті сторінки, 2019. 568 с.
35. Staiger C., de Vries J., Walter E. A rapid and sensitive method for the determination of phenazone (antipyrine) using gas-liquid-chromatography with nitrogen detection. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1980. Vol. 18(11). P. 817–819.
36. Noaba, R. Identification of Sulfanilamide, Phenazone, and Lidocaine hydrochloride by HPLC Technique. *Journal of Al-Baath University*. 2009. Vol. 31(11). P. 249–270.

37. Merey H. A. Simple spectrophotometric methods for the simultaneous determination of antipyrine and benzocaine. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2016. Vol. 54(2). .P. 181–189.
38. Warid K., Al Zakri D. Two Simple Spectrophotometric Methods for the Simultaneous Determination of Benzocaine and Phenazone. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018. Vol. 11(6). p. 2507–2511.
39. Al Zakri D. J., Obaydo R. H., Sakur A. A. New spectral resolution techniques for resolving and determining the components in binary fixed-dose combinations. *Heliyon*. 2019. Vol. 5(10). p. 8.
40. Національний перелік основних лікарських засобів : Постанова Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text> (дата звернення: 18.04.2023).
41. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. Xi Yang et al. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99 (17). e19898.
42. Lidocaine Metabolism Pathophysiology, Drug Interactions, and Surgical Implications. T. J. Bill et al. *Aesthetic Surgery Journal*. 2004. Vol. 24(4). P. 307–311.
43. Student-Driven Development of Greener Chemistry in Undergraduate Teaching: Synthesis of Lidocaine Revisited. P. Josephson et al. *J. Chem. Educ.* 2019. Vol. 96, P. 1389–1394.
44. Multicomponent Synthesis of Lidocaine at Room Temperature. M. Lee et al. *J. Chem. Educ.* 2022. Vol. 99 (6). P. 2399–2402.
45. The International Pharmacopoeia 11 ed. 2022.
46. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
47. Bhangale C. J., Hiremath S. Validated stability indicating RP-HPLC method for the determination of phenazone and lidocaine hydrochloride in bulk and dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 2021. Vol. 7(4). P. 172–178.

48. Bhangale C. J., Hiremath S. Assessment of Phenazone and Lidocaine Hydrochloride in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form by Using RP-HPLC Method. *Current Aspects in Pharmaceutical Research and Development*. 2022. Vol. 7. P. 126–136.

49. Simultaneous UV spectrophotometric determination of procaine hydrochloride and phenazone in an otic formulation. G. Santoni et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 1990. Vol. 64 (2-3). P. 235–238.

50. Dibbern H.-W., Müller R. M., Wirbitzki E. UV and IR Spectra. Pharmaceutical Substances (UV and IR) and Pharmaceutical and Cosmetic Excipients (IR). Germany, ECV, 2002. 1764 p.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Цим засвідчується, що

Сидоренко Н.Л., Горохова О.В.
Науковий керівник: Сидоренко Л.В.

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету

Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

Секція 3

«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ»

160518, АМ 150318, АМ 50618 та АМ 200818, відповідно. Встановлено, що усі досліджувані серії відповідають вимогам щодо вмісту рутину у лікарському препараті «Аскорутин» (табл.).

Таблиця. Результати дослідження кількісного вмісту рутину у препараті «Аскорутин» виробництва «Київського вітамінного заводу»

	Допустимі межі	Номер серії лікарського препарату «Аскорутин»				
		АМ 250918	АМ 160518	АМ 150318	АМ 50618	АМ 200818
Рутин, мг	від 46,2 до 52,5 мг	48,00±0,96 (✓)	49,00±1,00 (✓)	48,50±1,00 (✓)	48,00±0,96 (✓)	48,30±1,00 (✓)

Висновки. Термін придатності лікарського препарату «Аскорутин» виробництва АТ «Київського вітамінного заводу» можливо збільшити.

ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОПЕЙНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ФЕНАЗОНУ І ЛІДОКАІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

Сидоренко Н.Л., Горохова О.В.

Науковий керівник: Сидоренко Л.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

slv.ludmila16@gmail.com

Вступ. Отит – одне з найбільш поширених отоларингологічних захворювань, що супроводжується запаленням тканин вуха і болем. Це захворювання може проявитися у будь-якому віці, проте згідно зі статистикою, найчастіше, ця патологія виявляється у дітей і особливо часто, більше ніж 80%, отитом середнього вуха хворіють малюки від трьох місяців до 3 років. Лікування отиту, як правило, консервативне, схема призначення лікарських засобів і тривалість їх прийому залежить від форми і важкості захворювання. Основною формою лікарських засобів для боротьби із захворюваннями вуха є вушні краплі від отиту, що діють безпосередньо у місці запалення. У простих випадках досить ефективним є застосування комбінації феназону з лідокаїном, що зумовлює синергічний протизапальний і знеболювальний ефекти.

Мета дослідження. Порівняння фармакопейних методів ідентифікації та кількісного визначення феназону (антипірину) і лідокаїну гідрохлориду з метою розробки та впровадження потенційних методик контролю якості комплексного лікарського засобу «Отікаїн-Здоров'я».

Матеріали та методи. В якості об'єкту дослідження було обрано активні фармацевтичні інгредієнти феназон і лідокаїну гідрохлорид, що входять до складу протизапальних вушних крапель, які застосовують місцево для симптоматичного лікування больових станів середнього вуха у дітей та дорослих.

Результати дослідження. Для порівняння методів аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів комплексного лікарського засобу «Отікаїн-Здоров'я» використовували методики контролю якості феназону (антипірину) і лідокаїну гідрохлориду, що наведені у монографіях Державної фармакопеї України (ДФУ, 2014), Європейської фармакопеї (ЕР, 2019), Британської фармакопеї (ВР, 2020), Американської фармакопеї (USP, 2021) та Японської фармакопеї (JP, 2021). У таблицях 1 і 2 систематизовано дані показників якості (ідентифікації і кількісного визначення) активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу вушних крапель.

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Таблиця 1. Параметри якості феназону (антипірину)

ДФУ, 2014; ЕР, 2019; ВР, 2020	USP, 2021	JP, 2021
Ідентифікація		
А. Температура плавлення (2.2.14) В. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24). Відповідність: спектру ФСЗ феназону. С. З розчином сірчаної кислоти розведеної і розчином натрію нітриту з'являється зелене забарвлення. D. З розчином заліза (III) хлориду з'являється червоне забарвлення, що зникає при додаванні сірчаної кислоти розв.	А. Інфрачервона спектроскопія. В. Час утримування основного піку феназону в розчині випробовуваного зразка повинен відповідати часу утримування розчину порівняння, приготованого для кількісного визначення.	1. З розчином сірчаної кислоти розведеної і розчином натрію нітриту з'являється зелене забарвлення. 2. З розчином заліза (III) хлориду з'являється червоне забарвлення, що зникає при додаванні сірчаної кислоти розв. 3. З розчином таніну утворюється білий осад. 4. З ваніліном і сірчаною кислотою, кип'ятять і охолоджують, випадає жовто-червоний осад.
Кількісне визначення		
Йодометрія, зворотне титрування, паралельно проводять контрольний дослід.	Рідинна хроматографія.	Йодометрія, зворотне титрування, паралельно проводять контрольний дослід.

Таблиця 2. Параметри якості лідокаїну гідрохлориду

ДФУ, 2014; ЕР, 2019; ВР, 2020	USP, 2021	JP, 2021
Ідентифікація		
А. Температура плавлення (2.2.14) В. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24). Відповідність: спектру ФСЗ лідокаїну гідрохлориду. С. З азотною кислотою димлячою, упарюють насухо на водяній бані, охолоджують, залишок розчиняють у ацетоні, додають розчин калію гідроксиду спиртовий; з'являється зелене забарвлення. D. Субстанція дає реакцію (а) на хлориди.	А. Інфрачервона спектроскопія*. В. Час утримування основного піку лідокаїну гідрохлориду в розчині випробовуваного зразка повинен відповідати часу утримування розчину порівняння, приготованого для кількісного визначення. С. Субстанція дає реакцію (а) на хлориди.	Для ін'єкційного розчину: Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину повинен мати максимум поглинання за довжини хвилі від 261 нм до 265 нм.
Кількісне визначення		
Алкаліметрія, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.	Рідинна хроматографія*.	Для ін'єкційного розчину: рідинна хроматографія.

* Використовують в аналізі лідокаїну гідрохлориду розчину для ін'єкцій

Висновки. Одержанні дані щодо ідентифікації та кількісного визначення феназону і лідокаїну гідрохлориду можуть бути використані для розробки та впровадження нових методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу комплексного лікарського засобу «Отікаїн-Здоров'я» протизапальної дії.

Національний фармацевтичний університет

Факультет	<u>фармацевтичний</u>
Кафедра	<u>фармацевтичної хімії</u>
Ступінь вищої освіти	<u>магістр</u>
Спеціальність	<u>226 Фармація, промислова фармація</u>
Освітня програма	<u>Фармація</u>

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
“24” серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Наталії СИДОРЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн»
керівник кваліфікаційної роботи: Людмила СИДОРЕНКО, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від “06” березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: вивчити способи фармакологічної корекції отитів; систематизувати данні щодо фізико-хімічних властивостей, механізму дії, метаболізму, способів одержання, методів ідентифікації та кількісного визначення – феназону і лідокаїну гідрохлориду.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): розглянути і узагальнити дані наукової літератури щодо способів фармакологічної корекції отитів, механізму дії, фармакокінетики, основних шляхів метаболізму, фізико-хімічних властивостей, методів аналізу діючих речовин вушних крапель – феназону і лідокаїну гідрохлориду, розробити методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин лікарської форми.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень):
рисунків – 4 (у т.ч. УФ- та ІЧ-спектрів), таблиць – 3, схем хімічних перетворень – 21 (у т.ч. схеми метаболізму, синтезу, реакцій ідентифікації та кількісного визначення феназону і лідокаїну гідрохлориду).

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1.	Людмила СИДОРЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	01.09.2022	01.09.2022
2.	Людмила СИДОРЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	03.10.2022	03.10.2022
3.	Людмила СИДОРЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	10.01.2023	10.01.2023

7. Дата видачі завдання: 24 серпня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Протизапальні засоби в лікуванні отиту. Фармакологічні властивості вушних крапель «Отикаїн» (огляд літератури)	вересень 2022 р.	виконано
2	Вивчення фармакологічних властивостей, фармакодинаміки та фармакокінетики, метаболізму, методів одержання, фізико-хімічних властивостей, методів фармацевтичного аналізу феназону і лідокаїну гідрохлориду	жовтень-грудень 2022 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень, обробка результатів	січень-лютий 2023 р.	виконано
4	Узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків. Оформлення роботи.	березень-квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Наталія СИДОРЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Людмила СИДОРЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема Кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Сидоренко Наталія Леонідівна	Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн	Justification of methods of quality control of active pharmaceutical ingredients of Oticain ear drops	проф. Сидоренко Л. В.	доц. Сич І. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112897 від « 2 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Сидоренко Наталії Леонідівни, 5 курсу, групи 03, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн / Justification of methods of quality control of active pharmaceutical ingredients of Oticain ear drops», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

22%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Наталії СИДОРЕНКО

на тему: «Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн»

Актуальність теми. Отит – одне з найбільш поширених отоларингологічних захворювань запального характеру. Основною формою лікарських засобів для боротьби із захворюваннями вуха є вушні краплі від отиту. Одним із критеріїв ефективності лікування отитів різної етіології є в тому числі і якість лікарських засобів. Необхідно вдосконалювати вже існуючі методики контролю якості та розробляти нові. На сьогодні ДФУ не містить монографії на більшість лікарських форм, що представлені на фармацевтичному ринку, тому розробка методик контролю якості лікарського засобу Отикаїн вушні краплі є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Запропоновані методики аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів можуть бути використані для аналізу багатокомпонентних лікарських форм, що містять феназон і лідокаїну гідрохлорид у спільній присутності.

Оцінка роботи. Роботу виконано на сучасному рівні. Використані магістранткою методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та є основою фармацевтичного аналізу феназону і лідокаїну гідрохлориду. Об'єм експериментальних досліджень та аналіз отриманих даних дозволили Наталії Сидоренко вирішити усі поставлені перед нею задачі. Усі одержані результати в представленій роботі є достовірними, коректними та обґрунтованими.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Наталії СИДОРЕНКО може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

«05» квітня 2023 р.

_____ Людмила СИДОРЕНКО

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Наталії СИДОРЕНКО

на тему: «Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн»

Актуальність теми. З розвитком фармації та вдосконаленням медичної допомоги населенню постійно збільшується асортимент лікарських засобів. Впровадження медичної реформи в Україні передбачає забезпечення населення якісними лікарськими засобами та висококваліфіковану фармацевтичну та медичну допомоги, у тому числі забезпечення фізичної та економічної доступності ефективних, якісних та безпечних лікарських засобів належної якості в необхідному асортименті відповідно до стандартів якості лікарських засобів.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних теоретичних підходів до аналізу сучасної наукової літератури та фармакопейних методів аналізу для проведення експериментальних досліджень діючих речовин лікарської форми.

Пропозиції автора з теми дослідження. На підставі проведеного автором ґрунтовного аналізу фармакопейних методів дослідження діючих речовин лікарської форми і виконаних досліджень запропоновано методики контролю якості компонентів вушних крапель Отикаїн.

Практична цінність висновків, рекомендації та їх обґрунтованість. Розроблені методики аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів можуть бути апробовані і використані для аналізу багатокомпонентних лікарських форм, що містять феназон і лідокаїну гідрохлорид у спільній присутності.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, є незначна кількість орфографічних помилок, невдалих виразів.

Загальний висновок і оцінка роботи. Об'єм проведених теоретичних та експериментальних досліджень дозволили магістрантці вирішити усі поставлені перед нею завдання. Кваліфікаційна робота Наталії Сидоренко відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт магістерського рівня і може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент

«12» квітня 2023 р.

_____ доц. Ірина СИЧ

ПРОТОКОЛ № 10
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянц В. А. зав. каф., проф.; Власов С. В. проф., Сидоренко Л. В. проф., Бевз Н. Ю. доц., Абу Шарк А.І. доц., Гарна Н. В. доц., Грудько В. О. доц., Головченко О. С. доц., Горохова О. В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Северіна Г. І. доц., Михайленко О. О. доц., Григорів Г.В. ас.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету Наталії СИДОРЕНКО на тему: «Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн», керівник професор закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.ф.н. Людмила СИДОРЕНКО.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Наталії СИДОРЕНКО до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф.

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Секретар

канд. фарм. наук, доц.

Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Наталія СИДОРЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування методик контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів вушних крапель Отикаїн»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛИК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Наталія СИДОРЕНКО виконала роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявила високий рівень теоретичної підготовки, продемонструвала якісні практичні навички при виконанні експериментальних досліджень. Усі одержані результати в представленій роботі є достовірними, коректними та обґрунтованими. Кваліфікаційна робота Наталії СИДОРЕНКО може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Людмила СИДОРЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Наталія СИДОРЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії _____

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

з оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /